

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N° 417

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel MERCERON

Né le 22 Avril 1931, à la Ville-aux-Clers (Loir-et-Cher)

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai 1958

LA LÉVOMÉPROMAZINE (7044 R. P.)

SON ACTION DANS DIVERS SYNDROMES PSYCHIATRIQUES

Président : M. DELAY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : MERCERON

Prénom : MICHEL

Date de soutenance : 30 mai 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

MERCERON (MICHEL) - La
lévomépromazine (7044 R.P.).
Son action dans divers syn-
dromes psychiatriques. — Pa-
ris, Imp. R. Foulon, 1958,
in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

MERCERON (MICHEL) - La
lévomépromazine (7044 R.P.).
Son action dans divers syn-
dromes psychiatriques. — Pa-
ris, Imp. R. Foulon, 1958,
in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

MERCERON (MICHEL) - La
lévomépromazine (7044 R.P.).
Son action dans divers syn-
dromes psychiatriques. — Pa-
ris, Imp. R. Foulon, 1958,
in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

MERCERON (MICHEL) - La
lévomépromazine (7044 R.P.).
Son action dans divers syn-
dromes psychiatriques. — Pa-
ris, Imp. R. Foulon, 1958,
in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel MERCERON

Né le 22 Avril 1931, à la Ville-aux-Clers (Loir-et-Cher)

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai 1958

LA LÉVOMÉPROMAZINE (7044 R. P.)

SON ACTION DANS DIVERS SYNDROMES PSYCHIATRIQUES



Président : M. DELAY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie	{ LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSET (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique	{ MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie	{ JUDET (R.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (R.) BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.)
Dermato- Syphiligraphie	{ DUPERAT (F.)	Parasitologie	{ ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	Pathologie chirurgicale	{
Histologie	{ COUJARD (R.) N... N...		
Hydrologie	{ CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Neuro-chirurgie	{ DAVID (M.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)	Pharmacologie . .	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)		
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	MACREZ (Cl.)		
	MILLIEZ (P.)	Psychiatrie infantile	MICHAX (L.)
	PÉQUIGNOT (H.)		
	PERRAULT (M.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	RAMBERT (P.)		
	ROYER (P.)	Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	THIEFFRY (St.)		
Pédiatrie	TURIAF (J.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	WOLFROMM (R.)		
	N...	Urologie	KUSS (R.)
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
	KOURILSKY (R.)		
	MARCHAL (G.)		
Clinique neurologique . .	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires { Mlles DUMAIRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage de ma profonde gratitude
et de mon affection.*

A MA FEMME

A MON FRÈRE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN DELAY

Professeur de Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. ANGLADE

Médecin-Chef de l'Hôpital Psychiatrique du Mans

*Qui a inspiré ce travail et dont nous
avons l'honneur d'être l'interne.*

*Son sens clinique et son dynamisme réa-
lisateur ont été pour nous la source d'en-
richissements quotidiens.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. FRAILLON

Chef du Laboratoire d'Electroencéphalographie
de l'Hôpital Psychiatrique du Mans

*Son esprit de recherche et sa constante
disponibilité à notre égard ont grandement
facilité l'élaboration de ce travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. PICARD

Médecin-Directeur de l'Hôpital Psychiatrique de Bonneval

Qui a été notre premier Maître en psychiatrie et dont les riches enseignements nous ont fait comprendre le passionnant intérêt de cette discipline.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

La thérapeutique neuro-psychiatrique s'est enrichie, au cours de ces dernières années, de toute une série de médicaments nouveaux dérivés de la phénothiazine. Le premier d'entre eux, la chlorpromazine, en usage dans le monde entier depuis six à sept ans, a été administré à des centaines de milliers de malades. Les innombrables travaux de toutes sortes qui lui ont été consacrés depuis sa découverte disent à l'évidence l'intérêt considérable qu'il a suscité.

Le développement de ces nouvelles thérapeutiques a pris un caractère grandissant, et d'autres produits en nombre assez important ont été synthétisés à partir de la phénothiazine.

La dénomination de ces différentes substances a fait l'objet de nombreuses controverses. Les premières désignations proposées ont été dépouillées de tout fondement objectif sur le plan physiologique. Actuellement, à la lumière des travaux les plus récents, deux termes sont généralement admis : celui « d'orthothymique », définissant l'action correctrice et régulatrice de ces médicaments sur les perturbations psychiques (M. SARRO), celui de « neuroleptique » proposé par Monsieur le Professeur J. DELAY, et qui correspond à une définition fonctionnelle de ces substances. C'est cette dernière dénomination que nous utiliserons au cours de cette étude.

Depuis un an environ, nous étudions un nouveau dérivé de la phénothiazine, le 7044 R.P. ou lévomépromazine, isolé par les services de recherches des Laboratoires RHONE-POULENC/SPECIA. Nous apportons dans cette étude les conclusions de nos observations.

Nous envisagerons successivement :

- I. — Les propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques du 7044 R.P.
- II. — Ses applications thérapeutiques.
- III. — Les incidents et complications auxquels peut donner lieu son utilisation.

Enfin, nous tenterons de dégager, à la lumière de nos observations, les indications majeures de ce nouveau médicament neuroleptique.

CHAPITRE I

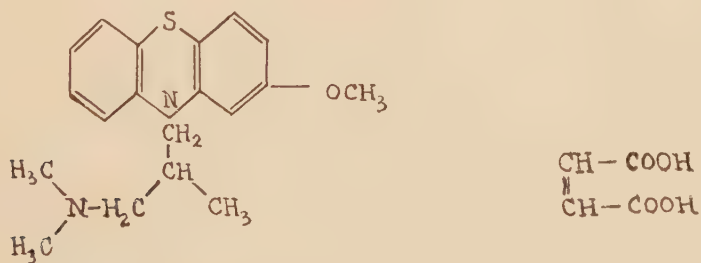
LA LÉVOMÉPROMAZINE

ÉTUDES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

Le 7044 R.P. ou lévomépromazine est le maléate acide de lévo-méthoxy-3 (diméthylamino-3^ométhyl-2^opropyl)-10 phénothiazine.

I. — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La formule brute est $C_{19}H_{24}N_2OS + C_4H_4O_4$, et la formule développée :



Ce corps a un poids moléculaire de :

$$328,5 + 116 = 444,5$$

C'est une poudre fine, blanche à reflets beiges, inodore, sensible à la lumière qui la colore, peu soluble dans l'eau à 20° et dans l'éthanol.

Le point de fusion instantanée est voisin de 190°.

Le pH de la solution aqueuse à 0,3 % est de 4,3.

II. — TOXICITÉ

AIGUE

Chez l'animal, la toxicité aiguë est pratiquement identique à celle de la chlorpromazine.

ADMINISTRATION PROLONGÉE

L'étude expérimentale a été faite chez le rat et le chien.

Le rat supporte bien des doses de 5 à 10 mg par kg. La tolérance digestive est excellente. Les formules sanguines, les fonctions hépatiques et rénales ne sont pas modifiées. Les examens macro et microscopiques des viscères prélevés sur les animaux sacrifiés en fin d'expérience ne montrent aucune anomalie notable, mise à part, chez un petit nombre d'animaux, une très légère infiltration hépatique diffuse conservant tous les caractères de réversibilité.

Chez le chien, des posologies supérieures à 5 mg par kg déterminent un état dépressif intense avec hypotonie musculaire. Pour des doses journalières comprises entre 2,5 mg et 5 mg/kg, on observe :

- la stabilité pondérale ;
- un état de « désintéressement » plus marqué qu'avec une même dose de 4560 R.P. ;
- un relâchement de la membrane nictitante tout au long du traitement ;
- une chute progressive des chiffres tensionnels (chute pouvant atteindre 30 % au cinquième jour du traitement) suivie d'une lente remontée, assez comparable à celle que l'on observe avec le 4560 R.P.

Au point de vue biologique, on note, comme avec le 4560 R.P., dès le début du traitement, une diminution importante (jusqu'à 30 %) du nombre des érythrocytes circulants. Elle s'accompagne d'une chute parallèle du taux d'hémoglobine, sans aucun phénomène d'hémolyse associé et sans signe de régénération notable. Il s'agit là sans doute d'un processus transitoire de stockage splénique ; on assiste en effet à un retour au taux initial dès l'arrêt du traitement et même parfois malgré sa poursuite.

On ne note aucune modification des formules leucocytaires, aucune modification de la coagulabilité.

Les fonctionnements hépatique et rénal restent normaux ou sub-normaux.

L'examen histologique des viscères ne montre aucune anomalie. Seul le foie présente des modifications ayant tous les caractères de la réversibilité.

III. — PHARMACODYNAMIE

1° ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

— *Adrénolytique* : le 7044 R.P. à la dose de 1 mg par kg I.V. inverse l'hypertension adrénalinique chez le chien dans les mêmes proportions que le 4560 R.P. Chez le chat, il se montre un peu moins puissant ; chez la souris, à la dose de 1 mg/kg I.V., il protège 50 % des animaux contre 8 doses léthales 50 % d'adrénaline.

— *Sympatholytique* : il inhibe le réflexe orthostatique à la dose de 1 mg/kg I.V. ; il diminue seulement de 50 % l'hypertension neurogène par occlusion des carotides (4560 R.P. 50 à 100 %).

— *Parasympatholytique* : c'est un faible dépresseur du système parasympathique qui reste encore sans action à la dose de 1 mg/kg I.V. vis-à-vis des effets hypotenseurs de l'acétylcholine chez le chien.

Ses actions antisécrétoires et anti-ulcères étudiées selon la technique de SHAY, chez le rat, sont très inférieures à celles du 4560 R.P.

2° ACTIONS SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

— *Pression artérielle* : chez le lapin, le chat et le chien, à la dose de 0,25 à 1 mg/kg I.V., le 7044 R.P. provoque une chute de la pression systolique atteignant près de 30 % de la valeur initiale.

— *Œdème* : le 7044 R.P. a une activité identique à celle de la chlorpromazine sur l'œdème au dextran du rat.

3° ACTION SPASMOLYTIQUE

Elle est identique à celle de la chlorpromazine sur les spasmes provoqués par l'acétylcholine ou le chlorure de baryum.

4° ACTION ANTIHISTAMINIQUE

Le 7044 R.P. est un antihistaminique très puissant. Son action, étudiée sur le test de BOVET et STAUB, est supérieure de 50 % à celle de la prométhazine, le 4560 R.P. dans les mêmes conditions restant presque inactif.

A la dose de 20 mg/kg s.c., le 7044 R.P. protège le cobaye contre 1.500 doses mortelles d'histamine, la prométhazine contre 1.000 et la chlorpromazine contre 10.

5° ACTION ANTICHOC

Le 7044 R.P. possède un pouvoir préventif remarquable sur le choc traumatique. A la dose de 0,20 mg/kg s.c., il protège 50 % des rats et se montre plus actif que le 4560 R.P. qui exerce la même protection à la dose de 0,55 mg/kg s.c.

6° ACTION SUR LA CHOLÉRÈSE

Le 7044 R.P. a une très légère tendance à diminuer le flux biliaire. Le 4560 R.P. paraît être plus nettement dépresseur de cette sécrétion.

7° ACTION ANESTHÉSIQUE LOCALE

Chez le cobaye, l'injection profonde dans la loge du sciatique, selon la technique de MEIDINGER, assure une anesthésie locale très marquée, supérieure de 40 % en intensité à celle que donne le 4560 R.P. à la même dose:

8° ACTION CENTRALE

— *Actions psychomotrices* : le 7044 R.P. a un effet dépresseur supérieur de 75 % à celui du 4560 R.P. dans les épreuves expérimentales s'adressant à l'instinct, à la curiosité et aux réflexes naturels de la souris, ainsi que dans les épreuves des réflexes conditionnés du rat et de l'indifférence aux stimuli.

— *Action anticonvulsivante* : elle est, comme celle du 4560 R.P., nulle dans la protection contre la crise convulsive mortelle par cardiazol, et faible dans l'abolition de l'extension tonique du train postérieur de la souris soumise à un électrochoc supramaximal.

Notons encore l'action antiémétique puissante du 7044 R.P., et son action hypothermisante qui se révèle supérieure à celle du 4560 R.P.

Enfin, si le 7044 R.P. potentialise les effets des anesthésiques barbituriques et volatils d'une manière plus marquée que le 4560 R.P., il se révèle inférieur à ce dernier dans la potentialisation de l'action analgésique de la morphine.

CHAPITRE II

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Depuis plus d'un an, nous avons utilisé la lévomépromazine chez des malades traitées à l'Hôpital psychiatrique de la Sarthe en Service fermé ou en Service ouvert. Nous exposons ici les conclusions de 97 observations. Il s'agit de malades femmes âgées de quinze à quatre-vingt-un ans.

Plusieurs points doivent être immédiatement précisés :

1° Aucune malade n'a été traitée en cure ambulatoire, ce qui explique que les doses de lévomépromazine ont pu être d'emblée assez élevées dans tous les cas, sans les précautions qu'impose le traitement des malades de consultation externe.

2° A la lecture des observations, on remarquera que certaines catégories de malades mentaux n'ont pas été prises en considération. Ainsi nous ne publierons aucune observation de psychose délirante chronique. La plupart de nos délirantes chroniques, en effet, sont bien améliorées par la réserpine ou la chlorpromazine et nous n'avons pas voulu tenter une substitution thérapeutique qui eût pu compromettre le résultat souvent fragile déjà obtenu.

3° Enfin, nous avons exclu de cette étude, par souci méthodologique, un assez grand nombre d'observations trop récentes et sans recul suffisant.

Quatre-vingt-dix-sept observations seulement, régulièrement suivies et contrôlées, ont été retenues. Ce sont les résultats obtenus dans ces 97 cas d'affections psychiatriques que nous proposons d'étudier.

ÉTATS MANIAQUES

Dix-sept maniaques ont été traitées par la lévomépromazine avec des résultats excellents.

Parmi ces malades, 14 sont des cyclothymiques anciennes bien connues dans le service et hospitalisées déjà plusieurs fois pour des accès analogues. 3 d'entre elles seulement présentaient un premier accès, typiquement maniaque, à symptomatologie franche et complète.

Il nous a semblé, dès les premières semaines d'utilisation de ce nouveau neuroleptique, que la meilleure technique d'administration était la suivante : doses importantes les premiers jours, par voie orale le plus souvent, qui entraînent une sédation rapide et permettent d'éviter l'isolement prolongé de la malade ; ensuite, diminution lente et régulière des doses à partir du douzième ou quatorzième jour du traitement. En général, la médication est complètement supprimée le vingt-cinquième jour, et la malade sort après quatre à cinq semaines d'hospitalisation.

Ce procédé est assez voisin de celui utilisé par M. DESHAIES pour la réserpine sous le nom de méthode « sidérative et dégressive » dans la manie aiguë et l'agitation délirante ou anxieuse. Les fortes doses utilisées d'emblée ont un effet symptomatique rapide sur l'agitation, et leur diminution, dès qu'apparaît un syndrome d'imprégnation marqué, éviterait, dans la plupart des cas, la survenue de complications sérieuses. Une précaution unique, mais essentielle, doit être prise lorsque l'on utilise cette façon de faire : le repos en décubitus, pendant les premiers jours, avec contrôle de la tension artérielle, afin d'éviter les incidents cardio-vasculaires à type de syncopes, de collapsus, qui peuvent survenir.

Les premières observations avaient fait l'objet d'une communication avec notre maître L. ANGLADE au *IV^e Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française*. Nous avons traité alors 8 manies aiguës avec de très bons résultats.

Les observations faites depuis confirment entièrement l'efficacité thérapeutique remarquable de la lévomépromazine dans les cas d'excitation maniaque. Pour 17 malades, nous avons eu 15 guérisons rapides et complètes ; dans deux cas où la lévomépromazine n'a eu qu'une action symptomatique malgré les fortes doses employées, nous

avons dû pratiquer quelques électrochocs pour obtenir la guérison complète de l'accès. Chez aucune des malades ainsi traitées, nous n'avons observé d'inversion mélancolique.

Citons quelques observations choisies parmi les plus typiques et les plus démonstratives.

V... Charlotte, quarante-quatre ans.

Psychose périodique.

Six accès maniaques depuis 1951.

Traitée précédemment par sismothérapie et chlorpromazine.

Nouvel accès en avril 1957. Agitation violente, injures, vociférations bruyantes, récriminations. Insomnie complète.

Après échec de l'acépromazine (60 mg I.M. chaque jour pendant trois jours), nous utilisons le 7044 R.P. Ce fut notre première malade à bénéficier de ce neuroleptique.

Cent milligrammes les deux premiers jours, répartis en 4 injections intramusculaires quotidiennes, 175 mg le troisième jour, 200 mg le quatrième jour, *per os*.

Le cinquième jour, alors que nous avons assisté dès les premières injections à une sédation remarquable, reprise brusque de l'agitation, ce qui nous contraint à augmenter la dose jusqu'à 400 mg *per os*.

Dès lors, la malade se montre calme, un peu somnolente mais encore euphorique et joviale.

Nous maintenons la dose de 400 mg pendant trois jours, 300 mg pendant quatre jours, 250 mg le douzième jour, 200 mg le treizième, puis 100 mg pendant les quatre jours suivants. Enfin, nous diminuons insensiblement les doses de 25 mg tous les deux jours jusqu'à arrêt complet de la médication le vingt-troisième jour.

Au total, la malade a reçu 4 grammes de produit.

Elle est sortie guérie, quelques jours après l'arrêt du traitement. La guérison se maintient depuis un an.

L... Yvonne, soixante et un ans.

Psychose périodique. (Six accès antérieurs guéris par électrochocs, se déclenchant au début de l'été et alternant avec coryza également saisonnier.) Agitation continuelle. Hurlé. Chante. Brise des carreaux. Le quatrième jour du traitement par 500 mg de 7044 R.P. *per os*, apparaît beaucoup plus calme. On note encore quelques pseudo-créations imaginatives à thème de grandeur et de dévouement. A la fin de la semaine, peut déjà participer à la vie courante des autres malades, organisant et dirigeant selon une humeur toujours fantaisiste.

Nous maintenons des doses fortes durant quinze jours pour cesser rapidement toute médication le dix-neuvième jour.

La malade sort après un mois seulement d'hospitalisation, parfaitement stable, reprenant ses activités normales de couturière.

C... *Emilienne*, cinquante-deux ans.

Accès maniaque apparu quelques jours après une hystérectomie totale pour fibrome. Manie coléreuse. Irritation et agressivité marquées. Malade hargneuse, grossière, injurieuse.

Cinq cents milligrammes par jour de lévomépromazine pendant treize jours atténuent incomplètement le désordre du comportement et l'agressivité. L'exaltation intellectuelle persiste, la malade est un peu plus abordable, moins grossière.

On décide alors de pratiquer quelques électrochocs, tout en poursuivant le traitement neuroleptique à des doses moins importantes.

Les électrochocs pratiqués sous curare ont été très bien supportés, de même que la lévomépromazine (dose totale : 12 grammes en un mois). En particulier, nous n'avons noté aucun signe de la série extra-pyramidale.

La malade, parfaitement stabilisée, a quitté le service après cinq semaines d'hospitalisation.

S... *Marie-Louise*, cinquante-quatre ans.

Deux accès précédents en 1948 et 1951 traités par sismothérapie.

A son entrée, érotisme et récriminations très bruyantes. Pendant quinze jours, reçoit 300 mg de 7044 R.P. *per os*. Dès le lendemain, reste docilement dans son box, un peu somnolente, caustique et érotique à l'occasion.

Une euphorie persistante ne nous fera diminuer les doses à 150 mg qu'au seizième jour pour aboutir le vingt-cinquième jour à la suppression complète.

Sort guérie, critiquant et se rappelant son état avec bonne humeur.



La lévomépromazine apparaît donc comme un neuroleptique singulièrement efficace et très maniable. On sait que, pour Monsieur le Professeur Jean DELAY, l'accès maniaque « constitue un véritable test d'activité pharmacodynamique des médicaments neuroleptiques ». La remarquable activité de la lévomépromazine sur les états d'excitation maniaque et sa faible toxicité semblent devoir lui faire prendre une place importante dans la gamme des neuroleptiques dérivés de la phénothiazine.

SYNDROMES MÉLANCOLIQUES

Nous apportons ici 48 observations d'états dépressifs et mélancoliques. Il s'agit dans la majorité des cas de malades traitées en service ouvert.

Nous avons classé dans la même rubrique tous les syndromes mélancoliques, qu'il s'agisse d'état dépressif simple, de dépression « réactionnelle », de mélancolie anxieuse stuporeuse ou agitée, de mélancolie délirante. Nous verrons cependant que la lévomépromazine, si elle permet la guérison ou l'amélioration satisfaisante de certains états de dépression simple ou réactionnelle, en particulier les états à forte composante anxieuse, n'a qu'une action symptomatique et partielle sur les états mélancoliques francs, anxieux ou délirants. Une fois le sommeil rétabli et dissipées ou atténuées les grandes manifestations anxieuses paroxystiques, persiste le syndrome fondamental de la mélancolie : aboulie, inhibition psychique, pessimisme, douleur morale, sentiments d'indignité, de déchéance, de culpabilité, etc. En outre, la cure neuroleptique n'offre aucune garantie à l'égard des réactions auto-destructrices, et crée plutôt une sorte de fausse sécurité. Les « idées » de suicide, moins dramatiquement exprimées, n'en demeurent cependant pas moins très actives.

De telle sorte que, dans la plupart des cas, à chaque fois qu'une indication d'électrochocs est posée d'emblée, nous commençons le traitement par une courte cure de lévomépromazine à la dose de 100 à 200 mg. La sismothérapie est instituée lorsque le neuroleptique a amené une détente, une atténuation des symptômes que l'on pourrait qualifier de « positifs » et nous réduisons progressivement les doses de neuroleptique au fur et à mesure de l'amélioration du syndrome mélancolique. Le neuroleptique nous paraît avoir ainsi un rôle adjuvant non négligeable.

Notons ici que l'association électrochocs-lévomépromazine — tous nos électrochocs sont pratiqués après narcose et curarisation — est parfaitement tolérée. Nous n'avons jamais constaté la facilitation des crises parfois signalée, ni d'incidents cardiaques ou respiratoires.

Voici le résumé de quelques observations :

L... Léa, quarante-sept ans.

Mélancolie délirante. Un accès analogue en 1956.

Monodéisme douloureux à thèmes d'auto-accusation et de ruine. « Par sa faute, toute sa famille a fait de mauvaises affaires, son fils va perdre sa situation,

sa fille est perdue, ils vont devoir tout vendre par sa faute. C'est la ruine, elle est la cause de tous ces malheurs. Ce n'est pas la peine de la soigner, jamais elle ne pourra réparer ses fautes... » Constamment inquiète, sursautant au moindre bruit, elle s'agite, toujours aux aguets, cherche les issues, en proie à une perplexité intense et continue.

Insomnie complète.

On prescrit 300 mg de lévomépromazine. L'anxiété s'apaise, la turbulence disparaît progressivement pour faire place à un état de somnolence peu marquée. Les idées d'auto-accusation et de ruine persistent, moins dramatiquement exprimées, émises sur un ton plus indifférent, plus détaché. On associe alors quelques électrochocs qui amènent la guérison complète de l'accès. On diminue parallèlement les doses de lévomépromazine.

A sa sortie, la malade prend encore 50 mg le soir pour faciliter le sommeil

L... Denise, trente-neuf ans.

Dépression atypique, partiellement réactionnelle à des déboires conjugaux. Anxiété. Insomnie. Importantes manifestations névropathiques.

Reçoit du 7044 R.P. Le premier jour, 50 mg *per os* et 25 mg par voie I.M. en raison de l'agitation anxieuse, théâtrale et bruyante. Moins d'une heure après l'injection, syncope. Arrêt du traitement pendant deux jours, puis reprise prudente à 100 mg en quatre prises quotidiennes. Aucun incident cardio-vasculaire ne s'est reproduit.

Traitement poursuivi durant six semaines environ, associé à quelques injections de calcium.

La malade retrouve progressivement un sommeil et un appétit satisfaisants, les manifestations anxieuses s'estompent, mais elle reste asthénique, aboulque, « dolente », totalement inactive.

Six électrochocs sous curare amènent alors une bonne rémission qui permet une reprise de la vie familiale normale.

L... Odette, vingt-sept ans. Institutrice libre.

Rien de notable dans les antécédents héréditaires et personnels.

A son entrée en clinique, présente un état d'anxiété paroxystique d'apparition très récente. Véritablement terrorisée dès qu'on approche de son lit, elle se lève sans cesse, cherche à fuir, refusant tout entretien avec « des criminels qui vont la tuer ». Exprime des idées délirantes de type mélancolique à thèmes de culpabilité, d'auto-accusation. Insomnie complète. La malade quitte prématurément la clinique après 5 électrochocs, incomplètement rétablie. Elle nous revient quelques semaines plus tard, dans le même état que lors de la première admission.

Six électrochocs amènent une nouvelle amélioration, mais alors que l'on envisageait la sortie, nouvelle rechute. C'est alors que l'on prescrit le 7044 R.P. (200 mg par jour), la malade acceptant volontiers de prolonger son séjour en clinique.

Les premiers jours du traitement, la malade, alitée, somnole presque constamment. Puis, vers le huitième jour, son état se modifie et s'améliore insensiblement chaque jour. Elle se montre plus gaie, plus souriante. L'anxiété se dissipe. Le sommeil se normalise. Elle recherche les contacts avec les autres malades, se distrait, s'occupe, reprend ses lectures. Enfin, élément favorable, elle analyse et critique parfaitement son état antérieur.

Le 7044 R.P. a pu être diminué progressivement puis supprimé vers le vingt-cinquième jour. La malade a quitté la clinique en excellent état et n'a présenté aucune nouvelle rechute.

Chez cette malade, le mérite de la guérison complète ne revient pas exclusivement à la lévomépromazine, et l'on doit tenir compte de la possibilité d'une action différée des électrochocs.

* *

Lorsque la lévomépromazine est associée à l'électrochoc, l'action proprement thérapeutique nous paraît revenir incontestablement à l'électrochoc. Mais l'association d'un neuroleptique comme le 7044 R.P., loin d'être inutile ou néfaste, joue au contraire un rôle bénéfique dans la plupart des cas. L'intérêt de l'association — le neuroleptique précédant de quelques jours l'institution de la sismothérapie — est particulièrement évident lorsque l'état dépressif ou mélancolique comporte des éléments anxieux intenses et dominant le tableau clinique. La sédation est alors obtenue rapidement en trois ou quatre jours, alors qu'il aurait fallu 3 ou 4 électrochocs au minimum pour obtenir un effet analogue sur les manifestations anxieuses.

La lévomépromazine est poursuivie durant le traitement par électrochocs, à des doses plus faibles que les doses initiales, et il nous semble qu'il y a même intérêt à continuer le neuroleptique à doses faibles (50 à 75 mg) pendant quelques semaines après la guérison complète. Les malades l'acceptent volontiers, ne serait-ce que pour faciliter le sommeil.

Ainsi l'association 7044 R.P.-électrochoc nous paraît digne d'être retenue pour le traitement des états mélancoliques.

Si l'électrochoc reste le traitement spécifique de ces cas, le neuroleptique associé avant, pendant et après le traitement de choc joue un rôle adjuvant intéressant. M. DESHAIES, pour la chlorpromazine, parlait d'un échange de bons procédés entre celle-ci et l'électrochoc-thérapie : « La chlorpromazine détend la situation morbide, l'électrochoc la liquide. L'effet symptomatique appartient surtout à la chlorpromazine, l'effet surtout curatif à la sismothérapie. » L'expérience que nous avons de la lévomépromazine nous permet d'avancer que cette opinion demeure en tous points valable pour le dérivé phéno-

thiazique qui nous occupe, l'avantage du 7044 R.P. sur la chlorpromazine étant qu'il suffit de donner des doses moindres pour obtenir un effet comparable.

Enfin, il est vraisemblable que les accès traités par l'association des deux traitements guérissent plus rapidement que les accès traités par la seule sismothérapie. Ce problème a été envisagé (L. SINGER et P. GEISSMANN) pour la chlorpromazine en comparant les durées moyennes d'hospitalisation : sept semaines pour les accès traités par sismothérapie, cinq semaines pour ceux traités par l'association chlorpromazine-sismothérapie. Il serait intéressant de se livrer à une étude semblable pour le 7044 R.P. ; le nombre trop restreint de nos cas ne nous a pas permis d'établir une comparaison significative.

Chez 10 malades de ce groupe, nous avons utilisé la lévomépromazine seule. Il s'agissait soit d'états dépressifs simples, « réactionnels » ou d'origine névrotique ne constituant pas une indication formelle de l'électrochoc, soit d'états mélancoliques graves chez des malades dont l'état cardio-vasculaire (grande hypertension, insuffisance ventriculaire, troubles coronariens, etc.) interdisait toute sismothérapie, même avec curarisation préalable.

T... Julia, soixante-quatre ans.

Grande névropathe hospitalisée à plusieurs reprises pour état dépressif, anxiété, insomnie.

Auto-observation minutieuse. Description des troubles avec un grand luxe de détails et de précision. Citons : sensation d'étouffement, boule dans la gorge, céphalées, hémithorax droit dans un étau, barre épigastrique, brûlures dans la vésicule, etc.

Tremblement émotionnel intense. A noter une authentique névralgie du trijumeau.

Les examens clinique et paraclinique (électrocardiogramme, radiographies pulmonaires et digestives, etc.) sont négatifs.

A son entrée, asthénie et anxiété intense prédominant le matin. Inactivité totale. Insomnie. Sentiment d'incurabilité. Craint de « perdre la tête », de « devenir folle ».

Lévomépromazine : 150 mg. L'action est remarquable dès le dixième jour sur l'anxiété, le tremblement, la céphalée. Sommeil rétabli. Reprise d'activité. Ne parle plus beaucoup de ses « souffrances », préfère n'y plus penser, se distrait, lit, écoute la radio, offre son aide pour les besognes ménagères du service. S'alimente bien, prend du poids.

Sortie après quatre semaines de traitement, elle continue à prendre chez elle 100 mg de lévomépromazine chaque jour.

B... Marie, soixante-dix-sept ans.

Un accès mélancolique chaque année à la même époque depuis 1954. Traitée antérieurement avec succès par électrochocs.

Accès identique aux précédents, à forte composante anxieuse. Son discours n'est fait que de gémissements, de sanglots, de plaintes et de lamentations. Elle déambule sans cesse dans le service, ouvre toutes les portes, cherche à fuir. Ne dort plus. Ne s'alimente pas. Etat général extrêmement médiocre (37 kg).

Evitant de pratiquer des électrochocs qui sont chez cette malade d'une technique assez délicate, nous avons prescrit 100 mg, puis 150 mg de lévomépromazine. Le traitement a été poursuivi durant un peu plus de trois semaines. Très insensiblement à partir du huitième ou dixième jour, nous avons vu la turbulence s'apaiser, l'alimentation et le sommeil se normaliser. Vers le dix-huitième - vingtième jour, la malade était beaucoup mieux, elle avait retrouvé une certaine activité, se montrait gaie, souriante, optimiste quant à sa guérison complète. Elle a quitté le service après quatre semaines d'hospitalisation, promettant de prendre chez elle, durant encore quelques semaines, 75 mg de lévomépromazine.

T... Yvonne, cinquante-six ans. Institutrice.

En 1945, a présenté un ictus. Hémiparésie droite. Aphasie. Tous les troubles ont régressé en deux mois environ. Nouvel ictus en 1957, brusque perte de conscience, aphasie ayant disparu en quelques semaines. Actuellement : T.A. 26-16. Electrocardiogramme : hypertrophie ventriculaire gauche avec troubles coronariens postérieurs. B.W. : négatif.

Examen neurologique : affaiblissement marqué de la force musculaire segmentaire du M.I. droit. Réflexes ostéo-tendineux vifs mais égaux. Pas de Babinski. Rossolimo : négatif.

Son père est décédé à quarante-sept ans d'hémorragie cérébrale ; l'un de ses frères à quarante-cinq ans de la même affection.

Présente à son admission un état de mélancolie anxieuse. Aboulique. Immobilisée, comme figée dans son lit. Cours de la pensée monotone. Exprime sa « souffrance morale », reprenant de nombreuses fois cette même expression. Pessimisme. Sentiment d'incurabilité. Courtes phases d'agitation et de supplication anxieuse : « C'est affreux, qu'est-ce que je vais devenir... ? » Auto-accusation. Idées d'auto-destruction. Insomnie. Perte de l'appétit. Cet état aurait débuté environ deux mois avant l'admission. N'a jamais présenté d'état analogue antérieurement.

L'état cardio-vasculaire et la notion d'un ictus récent contre-indiquent l'électrochoc. La malade reçoit du 7044 R.P. (200 mg) et 1 comprimé d'Eunocral le soir. Elle est un peu somnolente les premiers jours, s'apaise, l'anxiété se dissipe lentement. Le sommeil se rétablit progressivement. On maintient 200 mg durant vingt jours. L'amélioration est alors nette. La malade est détendue, souriante, elle dort bien ; ne parle plus de suicide. Lorsque l'on évoque son état antérieur, elle ne le critique pas, mais se demandant quelles ont pu être les causes de sa dépression, attribue à son mauvais état de santé et à son impotence relative un rôle prépondérant.

Reprend sa vie familiale après moins d'un mois d'hospitalisation. Amélioration très satisfaisante. Prendra chez elle 100 mg de lévomépromazine et sera suivie soigneusement par son médecin traitant.

* *

En résumé, pour 10 malades traitées par la lévomépromazine seule, nous avons eu 2 très bons résultats pouvant être considérés comme des guérisons, 4 grandes améliorations, 4 améliorations légères ou partielles. Chez aucune des malades, nous n'avons constaté une aggravation du tableau clinique.

Si l'on se réfère aux travaux consacrés à l'action de la chlôrpromazine dans les syndromes dépressifs et mélancoliques, on constate certaines divergences entre les auteurs. Monsieur le Professeur BARUK et ses collaborateurs obtiennent 7 résultats spectaculaires pour 13 syndromes mélancoliques, soit plus de 50 %. DESHAIES publie 15 % de guérison, 40 % d'amélioration légère ou partielle ; DELAY et coll. ont obtenu dans ces cas 18 % de guérison. Pour ces deux derniers auteurs, les états mélancoliques sont peu influencés par la chlorpromazine, qui ne peut avoir qu'un rôle adjuvant, l'électrochoc restant la thérapeutique spécifique de ces états.

En ce qui concerne la lévomépromazine, les chiffres publiés jusqu'à ce jour semblent un peu plus favorables. J. SIGWALD et coll., pour 5 états mélancoliques, obtiennent 2 très bons résultats, 3 assez bons résultats dont un transitoire. Les états dépressifs graves d'origine névrotique constituent par contre, selon ces auteurs, une mauvaise indication, puisque 6 seulement ont été améliorés de façon satisfaisante sur 14 traités. Pour A. DESCHAMPS et J. MADRE, qui ont traité 15 états mélancoliques, action très favorable dans 5 cas, 5 améliorations nettes. L'action remarquable de la lévomépromazine sur les manifestations anxieuses a été surtout retenue par ces auteurs.

Enfin, le traitement des névroses par le 7044 R.P. ne nous a pas semblé devoir faire l'objet d'un chapitre spécial. En effet, ces malades fréquentent de préférence les consultations de spécialistes et ne sont généralement hospitalisées que lorsqu'un état dépressif ou un paroxysme anxieux s'associe aux manifestations névrotiques plus anciennes. Il est évident que, chez ces malades, la lévomépromazine, tout comme la chlorpromazine, n'a qu'une action symptomatique sur l'anxiété, l'émotivité, l'insomnie, etc. sans modifier en aucune manière la structure névrosique.

En conclusion, l'action de la lévomépromazine dans les états dépressifs et mélancoliques est sensiblement analogue à celle de la chlorpromazine. Elle possède, semble-t-il, une action légèrement plus

marquée sur l'anxiété, la turbulence, l'insomnie. Les doses utiles, comprises généralement entre 75 et 200 mg, sont, à effet égal, inférieures à celles qu'exigerait l'emploi de la chlorpromazine.

Utilisée seule, la lévomépromazine permet la guérison ou la grande amélioration d'un certain nombre d'états dépressifs ou mélancoliques. Bien souvent cependant, une amélioration seulement symptomatique est constatée, et la guérison complète et rapide ne peut être obtenue que par la sismothérapie ; l'association des deux traitements nous a semblé aboutir aux meilleurs résultats.

ÉTATS CONFUSIONNELS ET BOUFFÉES DÉLIRANTES

Cinq malades de ce groupe ont été traitées par la lévomépromazine.

1° Deux malades atteintes d'état confusionnel aigu ont bénéficié du médicament. L'action de celui-ci a porté essentiellement sur la turbulence, le désordre du comportement, les bouffées anxieuses paroxystiques. Cependant chez ces deux malades, quelques électrochocs ont été nécessaires pour amener la guérison complète.

2° Trois malades présentant une bouffée délirante polymorphe ont reçu du 7044 R.P.

Voici l'observation de l'une de ces malades :

V... Madeleine, vingt-neuf ans.

Entre dans le service pour un état d'excitation psycho-motrice d'apparition récente. Exprime spontanément des idées délirantes polymorphes, non systématisées : « Vive la paix pour tout le monde entièrement, Vive la Russie fleurie de roses rouges à sainte Thérèse de l'Enfant-Jésus, et Vive saint Nicolas, patron de la Russie, et les roses roses de l'Allemagne et les roses blanches de la France... Tout cela, ça m'est venu par la confiance, c'était comme si l'on me parlait, cela me disait que le chef russe est un grand chrétien, et après toute la Russie était convertie... Nous resterons toujours unis, mes frères, nous nous donnerons tous la main, etc. »

Grande agitation motrice. Mais absence d'euphorie, d'expansivité, de jovialité. Alternances de phases de logorrhée intarissable et de phases de mutisme et de perplexité anxieuse.

Insomnie complète.

Lévomépromazine : 400 mg. Dès le deuxième jour, la malade est calme, somnolente. On diminue progressivement les doses à 300, puis 200 mg le dixième jour. Les infirmières notent à ce moment : « Parle toujours de la paix, de la Russie, de l'unité dans le monde, transmission de pensées avec le chef russe qui va se faire catholique... »

Le vingtième jour, on doit augmenter un peu les doses durant quatre à cinq jours, car on assiste à une reprise de l'agitation. Le traitement est complètement supprimé le trente-cinquième jour.

La malade est alors calme, bien orientée, lucide. Elle évoque en souriant son état antérieur dont elle semble garder un souvenir très précis. Elle n'exprime plus aucune idée délirante.

Sortie après une hospitalisation de cinq semaines, dans d'excellentes conditions.

Les deux autres malades de ce groupe ont évolué moins favorablement. Chez l'une d'elles, nous avons dû associer quelques électrochocs pour obtenir une guérison complète ; chez la dernière enfin, nous avons assisté à une évolution vers la chronicité et la malade a été traitée par cure de Sakel.

* *

En résumé, la lévomépromazine permet la guérison ou la grande amélioration de certains états confusionnels ou délirants aigus. Mais dans la plupart des cas un traitement associé est indispensable pour parfaire les résultats insuffisants.

SCHIZOPHRÉNIE

Nous avons utilisé la lévomépromazine chez 13 malades atteintes de schizophrénie.

Il convient de faire dès maintenant quelques réserves quant à la valeur des résultats que nous avons obtenus. Le nombre restreint des malades traitées, les durées extrêmement variables d'évolution des troubles, le recul manifestement insuffisant de nos observations (de quatre à douze mois de recul) nous ont incité à faire une critique serrée des résultats du traitement.

Cependant, comme l'ont déjà montré A. DESCHAMPS et Mme J. MADRE, la lévomépromazine permet d'obtenir parfois des améliorations surprenantes chez certaines malades gravement atteintes depuis de longues années, dans des cas où la réserpine ou la chlorpromazine n'avaient eu aucune action. Ce sont ces quelques résultats intéressants que nous nous proposons d'examiner.

Pour l'appréciation de l'effet thérapeutique de la lévomépromazine chez ces malades, nous nous référerons à la classification des critères d'amélioration proposée par L. GAYRAL dans son rapport de thérapeutique présenté au LV^e Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française. Cet auteur, en effet, distingue quatre catégories : la catégorie I correspond à la guérison, à la suppression du processus pathologique ; la catégorie II à la « rémission sociale de bonne qualité », c'est-à-dire à une adaptation sociale et au travail satisfaisante en dehors de l'hôpital ou dans l'hôpital ; la catégorie III à une réduction de certains symptômes, « mais sans véritable résolution des processus psychotiques » ; enfin la dernière catégorie concerne les malades non améliorées ou de façon très légère.

Sur les 13 schizophrènes que nous avons traitées avec la lévomépromazine, nous n'avons observé aucune guérison.

Par contre, 5 malades ont présenté une amélioration très bonne correspondant à la catégorie II de L. GAYRAL avec une adaptation sociale intra ou extra-hospitalière excellente et une reprise nette d'activité.

Voici les observations de deux d'entre elles :

B... Claire, vingt-trois ans.

Schizophrénie évoluant depuis trois ans.

Traitée déjà à plusieurs reprises dans le service (électrochocs, cure de Sakel). Un traitement par la réserpine a été un échec.

Syndrome schizophrénique typique. Contact difficile. Inaffectivité apparente totale, inactivité, désintérêt. Rêveries autistiques. Soliloquies. Quelques éléments délirants flous, non systématisés. « Mission à remplir... veut faire la paix pour le monde... » Phénomènes de devinement et de vol de la pensée.

Le 7044 R.P. est prescrit à la dose de 6, puis 8 comprimés par jour. Soit 150 à 200 mg.

L'état mental de la malade se modifie progressivement après deux à trois semaines de traitement. Elle semble reprendre contact. Elle s'occupe spontanément à de menus travaux. Elle se montre souriante, plus gaie, sa mimique s'anime, devient plus expressive. Alors que cette malade restait constamment isolée, recroquevillée sur une chaise ou déambulant de façon stéréotypée, elle recherche les contacts, se confie, s'intègre mieux à la vie du service, participe aux jeux, se rend au cinéma, offre son concours pour les travaux ménagers. Elle ne manifeste plus d'idées délirantes, mais ne critique pas les troubles présentés.

Sa mère réclame la sortie après quatre à cinq semaines de traitement, et la malade quitte le service prématurément. Le milieu familial étant plutôt médiocre, il était à craindre que l'amélioration obtenue dans le service ne se maintienne pas longtemps.

Or, elle a été revue en consultation par le Docteur ANGLADE quelques mois après sa sortie. Elle allait très bien. Sa mère a affirmé ne l'avoir jamais vue en aussi bon état depuis deux ans. Elle prend chez elle régulièrement 6 comprimés par jour de lévomépromazine, soit 150 mg, dose au-dessous de laquelle il est impossible de descendre sans voir réapparaître des troubles marqués du comportement (bouderies, variations d'humeur, tendances à l'isolement, etc.).

M... Georgette, trente-six ans.

Psychose paranoïde ayant débuté en 1942 par un épisode confusionnel et anxieux d'étiologie puerpérale.

Le syndrome s'est progressivement complété et aggravé après quelques rémissions, malgré les différents traitements pratiqués (cardiazol, électrochocs, cures de Sakel, lobotomie en 1952).

Sa mère a présenté elle-même une schizophrénie et est décédée à l'Hôpital psychiatrique.

Lorsque nous avons commencé le traitement, M... Georgette était une malade maussade, triste, inquiète, s'isolant, de contact difficile, parfois impulsive. Elle extériorisait peu un syndrome hallucinatoire paraissant cependant très actif. Constamment tourmentée, elle murmurait à voix basse des phrases inintelligibles, invectivant violemment toute personne qui cherchait à l'approcher.

Ajoutons enfin, qu'elle avait présenté deux crises comitiales en janvier et août 1957.

Lévomépromazine depuis dix mois environ, 200 mg par jour. Dès les premières semaines, amélioration nette, qui s'est maintenue et qui progresse régulièrement. La malade est maintenant détendue, gaie, travailleuse. Le contact affectif est grandement facilité. Elle semble maintenant avoir pris conscience de ses troubles et de sa situation et ressent douloureusement l'isolement total dans lequel la laisse sa famille.

Une tentative de reprise de la vie familiale, médicalement possible et indiquée à titre psychothérapique, s'avère impossible en raison des conditions sociales déplorable que la malade trouverait à sa sortie.

Quatre malades ont bénéficié du médicament et ont été améliorées d'une manière significative. Elles peuvent être classées dans la catégorie III définie par L. GAYRAL.

H... Yvonne, trente et un ans.

Syndrome hétéphrénique évoluant depuis dix ans, sur fonds de débilité mentale. Quelques éléments délirants pauvres, absurdes et inconsistants. Les différents traitements (électrochocs, électronarcoses, cure de Sakel cardiazol) n'ont amené que des rémissions incomplètes, transitoires. Une lobotomie est envisagée à la demande du mari.

Nous avons prescrit à cette malade 100 mg de 7044 R.P. par jour. Elle se montrait en effet extrêmement turbulente avec des stéréotypies motrices et verbales incessantes, et parfois impulsive.

Après quelques semaines de traitement, la malade est plus calme, sans aucune somnolence. Elle n'a plus manifesté aucune tendance impulsive. Elle est devenue capable d'une certaine activité cohérente. Par ailleurs, alors qu'elle paraissait totalement indifférente depuis très longtemps, elle a spontanément écrit une lettre à son mari, demandant affectueusement des nouvelles de toute sa famille.

Cette amélioration, surprenante si l'on considère l'état de la malade avant le traitement, et les faibles doses de lévomépromazine utilisées, se maintient actuellement depuis plusieurs mois.

N... Elisabeth, trente-sept ans.

Démence précoce ancienne à forme hétéphréno-catatonique, évoluant depuis dix ans environ.

Les divers traitements pratiqués, tant en maison de santé qu'à l'H.P. de la Sarthe : plusieurs cures de Sakel, topectomie bilatérale des aires 9, 10 et 46, lobotomie pré-frontale, séries d'E.C. et d'E.N., n'ont amené que des rémissions transitoires.

Dans le service, comportement très autistique. Absence totale de contact affectif. Semi-mutisme permanent. Impulsivité violente, courtes phases d'agitation clastique, hostilité très marquée à l'égard de ses parents, qu'elle reçoit régulièrement en leur jetant à la tête tous les objets se trouvant à sa portée.

La lévomépromazine, destinée à agir sur les décharges impulsives extrêmement fréquentes, a entraîné un résultat exceptionnellement rapide et spectaculaire qui se maintient depuis sept à huit mois. Depuis le début du traitement, la malade, à aucun moment, n'a manifesté la moindre tendance impulsive. Elle reçoit ses parents avec beaucoup d'affection. Le contact avec elle est maintenant possible, elle parle volontiers et s'exprime la plupart du temps de façon cohérente. Elle est à tel point transformée que, récemment, elle comparait son comportement antérieur à celui d'une autre malade particulièrement agitée. « Etais-je aussi méchante que cette femme ? Je ne peux pas le croire. Je ne me souviens pas... » Ebauche de reprise d'une activité adaptée : travaux de couture, de repassage, spontanément entrepris et correctement exécutés.

L'amélioration chez cette malade est si étonnante et son adaptation intra-hospitalière si satisfaisante que nous avons été tentés de la ranger dans le groupe des très bonnes améliorations.

Enfin 4 malades n'ont pas été améliorées ou seulement d'une manière très légère.

Ainsi :

H... Irma, trente-neuf ans.

Démence précocée grave de type hébéphrénocatatonique évoluant depuis une douzaine d'années. Rémissions transitoires au début de l'évolution sous l'influence des traitements de choc. Echec d'une lobotomie préfrontale pratiquée en 1951.

Tableau clinique catastrophique. Vie végétative. Agitation incessante : cris, hurlements, violences, propos orduriers. Erotisme (internée après non-lieu médico-légal : elle se dénudait et se livrait à la prostitution en présence de toute sa famille).

Echec total de la chlorpromazine et de la réserpine.

Lévomépromazine : 400 mg. Traitement bien supporté. Actuellement, les doses varient entre 150 et 250 mg, selon l'état de la malade.

Résultat obtenu :

- la malade vit et prend ses repas avec ses compagnes. Avant le traitement, elle devait être constamment isolée, en raison de ses impulsions particulièrement dangereuses ;
- elle s'alimente beaucoup mieux et a pris du poids.

Aucune action en profondeur du traitement. Résultat purement symptomatique.

En outre, un certain nombre de malades internées, atteintes de processus schizophréniques plus ou moins anciens sont traitées actuellement par la lévomépromazine avec des résultats encourageants. Nous les avons exclues de cette étude, le traitement ayant été institué depuis trop peu de temps.

Les observations recueillies jusqu'à maintenant permettent d'affirmer que, dans certains cas, la lévomépromazine a une action favorable bien supérieure à la chlorpromazine ou à la réserpine. Ainsi chez 5 malades, la lévomépromazine a entraîné une amélioration alors que les longues cures neuroleptiques pratiquées antérieurement n'avaient pas modifié le tableau clinique.

A. DESCHAMPS et Mme J. MADRE, qui ont publié récemment une étude de 14 démentes précoces graves traitées par le 7044 R.P., ont obtenu des résultats très encourageants. Très améliorées : 6 cas. 5 démences précoces à forme catatonique, 1 paranoïde. Améliorées 5 cas, toutes paranoïdes. Stationnaires : 3 cas, 2 à forme catatonique 1 paranoïde. Les auteurs notent la bonne tolérance du traitement. En particulier, ils n'ont constaté ni syndrome parkinsonien, ni excitation. Ils insistent d'autre part sur un point qui leur a semblé important, à savoir l'efficacité du 7044 R.P. sur certaines démences précoces à forme catatonique, dont on sait qu'elles sont particulièrement rebelles à la chlorpromazine et à la réserpine. Toutes les statistiques publiées jusqu'à ce jour concernant ces deux produits s'accordent sur ce point.

Les observations que nous avons pu faire chez les 13 malades entrant dans cette étude, ainsi que chez les malades en cours de traitement depuis quelques semaines seulement, semblent bien confirmer une action nette de la lévomépromazine chez les démentes précoces à forme catatonique, là où précisément les neuroleptiques antérieurement utilisés n'avaient donné qu'un résultat minime.

Ainsi pour 7 formes hébéphrénocatatoniques traitées, nous avons obtenu : 2 améliorations très bonnes, avec reprise de la vie familiale (le syndrome évoluait depuis trois ans dans un cas, depuis huit à neuf ans et de façon rémittente dans l'autre); 1 résultat bon, surprenant chez une malade gravement atteinte depuis dix ans (ce résultat se maintient depuis sept à huit mois); 2 améliorations assez bonnes ayant porté sur l'agitation, l'impulsivité, l'oppositionnisme (cas évoluant l'un depuis dix ans, l'autre depuis douze ans, pour lesquels toutes les thérapeutiques antérieures avaient échoué); enfin 2 résultats minimes comparables à ceux obtenus par la chlorpromazine.

En résumé, chez toutes les malades de ce groupe, atteintes de processus schizophréniques plus ou moins anciens, la lévomépromazine a permis d'obtenir des résultats très encourageants.

Chez toutes les malades, ce neuroleptique a amené une atténuation des symptômes les plus gênants : agressivité, agitation, impulsivité.

tivité. Dans quelques cas, la lévomépromazine a entraîné la disparition de certains symptômes psychotiques : barrages, autisme, indifférence affective, négativisme, témoignant ainsi d'une action en profondeur et non d'une action purement symptomatique. L'intérêt de cette amélioration réside dans la possibilité de faire participer ces malades à des activités adaptées et de les intégrer à des groupes de sport, de chant, de danse, etc. où elles bénéficient de l'ambiance psychothérapique la plus favorable.

ÉPILEPSIE

Notre expérience de la lévomépromazine chez les comitiaux est très limitée puisqu'elle n'a porté que sur 4 malades.

Deux de ces malades sont de grandes épileptiques hospitalisées depuis plusieurs années, et manifestant de façon pratiquement constante de graves troubles de l'humeur et du caractère, avec des phases d'agitation explosive, clastique, une hostilité et une agressivité particulièrement marquées.

P... Jacqueline, vingt-quatre ans.

Hérédité psychopathique :

— père : éthylique chronique, bourreau familial ;

— mère : internée à l'H.P. depuis près de vingt ans, grande arriérée.

Epilepsie apparue à l'âge de quinze ans. Crises convulsives généralisées et surtout fréquentes absences.

Troubles très importants de l'humeur et du caractère. Périodes d'agitation furieuse, clastique, explosive.

Fonds de débilité mentale profonde : sept ans huit mois au Terman.

A subi une lobotomie préfrontale en 1954, sans amélioration des troubles du caractère.

Traitement : gardénal 0,30 ; solantyl 0,30.

Tracé E.E.G. (Docteur Jean FRAILLON) pratiqué avant 7044 R.P. : « Très perturbé. Séquences lentes, sinusoïdales, de tendance rythmique ou triangulaire et pointes brèves caractéristiques, pointes-ondes en bouffées et introduisant des séquences lentes. L'activité paroxystique est nettement dominante sur l'ensemble du tracé. La R.A. est positive, inconstante et incomplète. »

7044 R.P. : 200 mg. Dose progressivement ramenée à 100 mg. Traitement institué depuis huit mois.

Amélioration minime des troubles de l'humeur et du caractère. Les colères, les récriminations, les violences sont encore fréquentes, mais moins explosives et plus étalées dans le temps. Cependant, lorsque débute une phase d'agitation, une ampoule I.M. de 25 mg de lévomépromazine amène une bonne sédation, atténue considérablement les violences et permet d'éviter l'isolement de la malade.

Les crises convulsives généralisées et surtout les absences sont un peu plus nombreuses depuis le début du traitement neuroleptique.

Nous avons déjà noté ce fait chez cette même malade lors d'un traitement par la chlorpromazine.

E.E.G. trois semaines après institution du traitement neuroleptique : tracé comparable au précédent. Activité paroxystique un peu moins riche dans le temps.

Après six semaines de traitement, tracé identique. Evolution vers une décroissance de paroxysmes qui subsistent.

La seconde malade présente un ensemble de troubles sensiblement analogue et n'a pas bénéficié du médicament.

La troisième observation est celle d'une jeune femme de vingt-deux ans, comitiale suivie et traitée par le Docteur ANGLADE, qui n'a pas présenté de crises depuis cinq ans. Hospitalisée pour un état confusionnel du post-partum, elle reçoit 300 mg de lévomépromazine.

En outre, dans le but de favoriser la survenue d'un « électrochoc spontané », on supprime les 3 comprimés de Sédantoïnal qu'elle prenait régulièrement depuis plusieurs années et on lui laisse seulement 15 cg de barbiturique.

Le tracé *E.E.G.* (Docteur Jean FRAILLON), pratiqué à l'entrée, modérément perturbé, présente :

- un rythme de base qui reflète la comitialité à l'état inter-critique, mais conserve une réactivité positive ;
- quelques rares accidents dégradés de tendance paroxystique faible.

Pas de relation à l'état confusionnel du point de vue *E.E.G.*

Le rythme de base est celui habituellement rencontré chez le sujet. (L'activité paroxystique n'a aucune tendance à augmenter par rapport au précédent.)

La malade reçoit 300 mg de lévomépromazine pendant sept jours. On diminue ensuite chaque jour de 25 mg.

L'amélioration clinique commence à apparaître le cinquième ou sixième jour du traitement. La malade se calme, son discours redevient cohérent, elle est plus lucide, moins désorientée. Le sommeil se rétablit. Pas de crises comitiales.

Tracé *E.E.G.* après onze jours de lévomépromazine : aggravé par rapport au précédent. Recrudescence de l'activité paroxystique.

A ce moment, la malade est cliniquement très améliorée, et l'état confusionnel a complètement disparu.

La veille de sa sortie, alors qu'elle ne reçoit plus de lévomépromazine depuis deux jours, tracé *E.E.G.* présentant le rythme de base habituel chez ce sujet à l'état inter-critique. Aucune manifestation paroxystique au repos et à l'hyperpnée. Le tracé s'est donc amélioré parallèlement à la suppression progressive de la lévomépromazine.

Le traitement anticomitial antérieur a été réinstitué : 15 cg de barbiturique et 3 comprimés de Sédantoïnal, et la malade parfaitement rétablie a repris sa vie familiale.

Il faut remarquer à propos de cette observation :

- l'action excellente du 7044 R.P. sur le syndrome confusionnel ;
- l'aggravation nette du tracé *E.E.G.* — due soit à la suppres-

sion du Sédantoïnal, soit au traitement neuroleptique — ayant coïncidé avec les premiers signes d'une nette amélioration cliniquement constatée de l'état confusionnel.

Un cas particulier est constitué par une malade de vingt-neuf ans, atteinte d'un déséquilibre psychique ancien sur fonds de débilité mentale et qui a présenté des crises comitiales généralisées après une lobotomie préfrontale. La première crise est survenue plus de trois ans après l'intervention. Prend 0,10 g de gardénal.

Avant le traitement neuroleptique : graves troubles de l'humeur et du caractère. Malade indocile, violente, grossière, inabordable ; crises comitiales : en moyenne, deux à trois par semaine.

Lévomépromazine : 200 mg depuis plus de quatre mois.

Amélioration appréciable des troubles du caractère et du comportement. Docile. Travailleuse. S'occupe spontanément des malades âgées et impotentes. Colères plus rares et moins clastiques. Crises comitiales : une toutes les trois ou quatre semaines.

* *

Jusqu'à ce jour, à notre connaissance, aucune étude n'a été publiée sur l'utilisation de la lévomépromazine chez les comitiaux. On sait qu'expérimentalement, son action anticonvulsivante, voisine de celle de la chlorpromazine, est nulle dans la protection contre la crise convulsive mortelle par le cardiazol.

Du point de vue clinique, nos résultats sont très fragmentaires. Chez 2 épileptiques à graves troubles du caractère, peu d'action sur ceux-ci, mais légère tendance à l'augmentation de la fréquence des crises. Une malade présentant des crises comitiales consécutives à une lobotomie a été très améliorée quant au comportement et aux troubles caractériels, la fréquence de ses crises a nettement diminué. Enfin, une comitiale ancienne, présentant un état confusionnel du post-partum, a été rapidement améliorée par le 7044 R.P. sans avoir présenté de crises convulsives.

Signalons enfin la survenue, chez une malade atteinte d'un état démentiel et traitée par la lévomépromazine, d'une crise épileptiforme unique qu'il n'est pas possible d'imputer de façon certaine au médicament (malade présentant des signes d'atteinte cérébrale organique sévère) (*). Des faits analogues ont été rapportés par DELAY et coll. au cours de cures prolongées de 4560 R.P.

(*) Très récemment, une de nos malades, démente précoce ancienne, lobotomisée en 1950, chez laquelle nous avons vu apparaître quelques crises épileptiques isolées et rares au cours d'une cure de chlorpromazine (150 mg par jour), a présenté une série de crises comitiales subintrantes vingt-quatre heures seulement après le début d'un traitement par lévomépromazine. Elle n'avait reçu à ce moment que six comprimés, soit 150 mg de ce produit.

En ce qui concerne la chlorpromazine, différents auteurs ont étudié l'action de ce neuroleptique chez les comitiaux. Monsieur le Professeur Henri BARUK et ses collaborateurs notent l'absence d'action épileptogène du 4560 R.P. chez l'animal mais, rapportant l'observation publiée par MONTASSUT, CHERTOK et LEROY, et citant une observation personnelle, ces auteurs rapprochent la chlorpromazine du scopochloralose qui, « chez certains sujets comitiaux frustes, favorise l'apparition de crises épileptiques ».

Si tous les auteurs reconnaissent l'action favorable de la chlorpromazine sur les troubles mentaux des épileptiques — troubles du caractère, états confusionnels, etc. — les avis ne sont pas unanimes par contre en ce qui concerne l'influence des neuroleptiques sur la fréquence et l'intensité des crises. LAFON, DUC et leurs collaborateurs signalent une diminution de la fréquence des crises après traitement à la chlorpromazine. SCHOTT considère la chlorpromazine comme un anti-épileptique mineur.

H. BONNET, au terme d'une étude clinique et électroencéphalographique consacrée à cette question, conclut que les neuroleptiques — chlorpromazine et réserpine — « activent » certaines épilepsies. L'amélioration par les neuroleptiques des troubles mentaux des épileptiques serait même liée à cette « action activatrice ».

Notre expérience du 7044 R.P. — pour fragmentaire et incomplète qu'elle soit — semblerait confirmer ce point de vue dans une certaine mesure. « L'activation » de certaines épilepsies ne fait pas de doute, que cette activation soit clinique ou électroencéphalographique ; l'amélioration des troubles mentaux associés n'est pas obtenue, dans tous les cas, parallèlement à cette activation.

DÉBILES CARACTÉRIELLES

Les troubles de l'humeur et du caractère des oligophrènes sont susceptibles d'être améliorés par la lévomépromazine. La chlorpromazine avait permis déjà, depuis quelques années, de modifier considérablement l'ambiance de certains pavillons. Cependant, chez quelques-unes de ces malades, l'effet de la chlorpromazine s'épuise parfois assez rapidement, malgré l'augmentation des doses. C'est ainsi que nous avons été amené à utiliser le 7044 R.P. chez des malades particulièrement difficiles, que des cures de réserpine ou de chlorpromazine, parfois même, antérieurement, des électrochocs ou une lobotomie n'avaient pas améliorées.

Cinq malades de ce groupe ont reçu du 7044 R.P. Le meilleur résultat obtenu a été le suivant :

M... Antoinette, trente ans.

Internée depuis plus de dix ans à l'H.P. de la Sarthe pour débilité mentale profonde avec troubles du comportement.

Scolarité jusqu'à douze ans et demi. Pas de C.E.P.

Admise au Bon Pasteur trois ans avant son hospitalisation, elle s'y est constamment montrée indocile, violente, querelleuse, menteuse, cherchant toujours à attirer l'attention sur elle.

Le Docteur ANGLADE, qui l'a examinée en février 1946, note : « M... Antoinette nous apparaît comme une jeune fille d'une intelligence médiocre, déséquilibrée, instable et mythomane, présentant de gros troubles de l'humeur et du caractère... »

A l'H.P., les divers traitements pratiqués (électrochocs, malariathérapie, lobotomie préfrontale en 1949) restent sans résultat et les différentes tentatives de sorties d'essai ou de placement échouent.

Plus récemment, la chlorpromazine et la réserpine n'amènent que des améliorations transitoires. La malade reste turbulente, agressive, coléreuse. Elle est continuellement signalée pour bris de carreaux, violences sur ses voisins de table ou de chambre, etc. Tout effort de rééducation, d'intégration dans un groupe de travail ou de sport se heurte à l'indocilité de la malade et à son refus de toute coopération.

Le 7044 R.P. — contrairement à ce que l'on pouvait logiquement en attendre — a amené rapidement une transformation complète du comportement de cette malade. Prescrit tout d'abord à la dose de 300 mg par jour pendant une semaine, puis à doses lentement décroissantes, le 7044 R.P. a entraîné une amélioration que ni la réserpine ni la chlorpromazine n'avaient permis d'obtenir.

Actuellement, cette malade prend quotidiennement 150 mg de lévomépromazine depuis plus de huit mois. Le contact avec elle est facile, chaleureux. Elle se montre calme et docile. Elle est polie, n'insulte plus les médecins ni le personnel. Enfin, il a été possible de la faire participer aux activités ergothérapeutiques du service pour lesquelles elle manifeste beaucoup d'intérêt et de coopération.

Deux autres malades ont été grandement améliorées ; dans 2 cas enfin, le résultat a été minime ou nul.

* *

Chez les 3 malades ayant bénéficié du traitement, il convient de distinguer deux facteurs d'amélioration :

- d'une part, l'activité neuroleptique puissante du 7044 R.P. qui a permis de réduire, à doses moyennes, les symptômes les plus gênants : agressivité, turbulence, colères clastiques, etc. ;
- d'autre part, l'effet psychothérapique dû à la prescription d'un traitement nouveau. Réaction des malades, sans doute ; mais en outre celles-ci ont bénéficié d'une plus grande attention de la part du personnel infirmier (efforts de rééducation, d'incorporation à un groupe de travail ou à une équipe sportive) et il semble peu contestable que cette réaction du personnel ait joué un rôle important chez les quelques malades ayant bénéficié du traitement.

TURBULENCE SÉNILE

Quatre malades présentant un état démentiel (4 démences séniles) ont reçu de la lévomépromazine. Les résultats sont moyens et inconsistants. Effet seulement symptomatique sur l'agitation, l'opposition, atténuation ou disparition de la turbulence nocturne. Reprise de poids, amélioration de l'appétit et de l'état général. Dans un cas cependant, nous avons vu s'accroître la somnolence diurne propre à la maladie, sans modification de l'agitation nocturne, en dépit de la technique d'administration (dose forte le soir, doses beaucoup plus faibles dans la journée).

Comme nous l'avons signalé au chapitre « Epilepsie », nous avons vu survenir une crise comitiale chez une démente sénile artérioscléreuse — pendant le traitement de 7044 R.P. Crise comitiale typique, qu'il est difficile d'imputer au traitement, étant donné la sévérité de l'atteinte cérébrale organique.

Enfin il convient de préciser que chez ces malades, souvent très âgées, il est prudent d'élever très lentement les doses et de s'en tenir à des doses moyennes, en raison des risques d'incidents cardio-vasculaires.

CHAPITRE III

INCIDENTS ET COMPLICATIONS

La lévomépromazine, tout comme les autres neuroleptiques phénothiaziques, est susceptible de provoquer chez les malades qui y sont soumises, des troubles de gravité variable dont il convient de ne pas exagérer l'importance.

Lorsque surviennent, au cours du traitement, des incidents, il importe de faire une critique serrée des troubles constatés afin de pouvoir les imputer au neuroleptique de manière certaine. Nous avons eu ce souci constant chez toutes les malades observées.

D'une façon générale, deux types d'incidents ou de complications peuvent être retenus :

- des incidents mineurs, qui sont la rançon fréquente du traitement neuroleptique, et qu'il nous a semblé difficile d'éviter ou de prévenir ;
- des complications plus sérieuses, beaucoup plus rares. Ce sont les troubles neuro-moteurs de type extra-pyramidal et les phlébites des membres inférieurs. Précisons dès maintenant que les complications neuro-motrices sont beaucoup moins fréquentes qu'au cours des traitements par la réserpine ou la chlorpromazine.

I. — INCIDENTS MINEURS

Ils apparaissent avec une grande fréquence.

Notons les plus communément rencontrés.

— La *somnolence* qui survient presque constamment quelques jours après le début du traitement, lorsque les doses dépassent 150 mg par jour. Elle est plus marquée, nous semble-t-il, chez les malades

n'ayant jamais reçu aucun autre neuroleptique. Il s'agit d'un engourdissement psychique et moteur, d'une sensation de lassitude générale, d'une fatigabilité toute particulière. Les malades se plaignent de ne pouvoir soutenir une longue conversation, de ne s'intéresser à aucune lecture, de ne pouvoir effectuer correctement les travaux même les plus automatiques, comme le tricot. Il convient de prévenir les sujets soumis au traitement de ce petit inconvénient passager.

Cet état de somnolence est très transitoire et s'atténue après six à huit jours de traitement, permettant aux malades de reprendre leurs occupations normales.

Chez les maniaques, ainsi que chez les agités de toute nature, les turbulents, etc., nous cherchons délibérément à provoquer cette somnolence en utilisant des doses assez fortes, de l'ordre de 300 à 400 mg par jour : voire 500 mg lorsque l'état cardio-vasculaire le permet. Le calme est obtenu ainsi très rapidement, et la diminution des doses à partir du huitième ou dixième jour semble empêcher, dans une certaine mesure, l'apparition des accidents majeurs.

— Une *tachycardie* modérée est observée parfois au début du traitement. Elle est bien atténuée par le repos en décubitus et nous n'avons jamais été amené à la corriger par les sédatifs ou la résérpine à doses progressives.

— L'*hypotension orthostatique* est très fréquente. La chute tensionnelle est généralement de 1 à 3 cm de Hg et porte surtout sur la maxima, avec pincement de la différentielle. Cette hypotension s'améliore au bout de quelques jours et la malade retrouve des chiffres tensionnels très voisins des chiffres initiaux.

La survenue de lipothymies est possible les premiers jours, le plus souvent lors d'un lever intempestif mais parfois aussi spontanément. L'une de nos malades, âgée de trente-neuf ans, indemne de toute cardiopathie, a présenté une syncope alors qu'elle n'avait encore reçu que 75 mg de 7044 R.P., et qu'elle avait gardé strictement le lit. La susceptibilité individuelle semble extrêmement variable et une grande prudence s'impose au début du traitement, tout spécialement lorsqu'on utilise de fortes doses.

L'augmentation de l'appétit est fréquente, réalisant quelquefois une véritable boulimie. Cette stimulation de l'appétit, souvent bénéfique, entraîne chez certaines malades une prise de poids assez importante. Nous n'avons cependant constaté jusqu'à maintenant aucune véritable obésité au cours de traitements par la lévomépromazine.

La menstruation est parfois modifiée (irrégularité, oligoménorrhée) et, chez quelques malades, elle a disparu pendant deux ou trois mois.

Les troubles digestifs que nous avons pu observer sont restés bénins : état saburral, constipation, et difficiles à imputer de façon toujours certaine au médicament.

II. — ACCIDENTS

Notre expérience de la lévomépromazine nous a montré que deux types d'accidents essentiellement pouvaient survenir au cours du traitement. Ce sont des complications neurologiques de type extrapyramidal, et des complications vasculaires, notamment des thrombo-phlébites des membres inférieurs.

Certaines autres complications, signalées par de nombreux auteurs au cours des cures de chlorpromazine ou de réserpine, sont totalement absentes de nos observations : ainsi, nous n'avons noté ni accidents cutanés sévères, ni ictères, ni intolérances digestives graves.

1° *Les troubles neuro-moteurs :*

Ils constituent une complication sérieuse que nous avons vu apparaître dans trois cas. Citons l'observation de la malade chez laquelle le syndrome extra-pyramidal a été le plus marqué :

B... Raymonde, quarante-cinq ans.

Etat d'agitation motrice avec nombreux éléments confusionnels, désorientation et manifestations anxieuses. Turbulence surtout vespérale et nocturne. Crie, chante, se dénude, casse la vaisselle, etc. Ces troubles sont apparus brusquement quarante-huit heures avant l'admission.

Pas de signes d'imprégnation éthylique.

Antécédents : sa mère a présenté à l'âge de quarante-neuf ans un délire de persécution.

Aucun antécédent psychopathique personnel.

L.C.R. : normal.

T.A. : 14-8. Aucun signe de sclérose vasculaire.

7044 R.P. Début par 200 mg *per os*. Augmentation rapide jusqu'à 500 mg le sixième jour, dose que l'on maintient durant une semaine, puis diminution progressive jusqu'à cessation complète le dix-huitième jour. Reprise presque immédiate de l'agitation. On donne à nouveau de la lévomépromazine : 400 mg pendant trois jours, puis 300, 200 et 100 mg les trois jours suivants. Dès lors, la malade est calme, lucide, bien orientée. Elle s'alimente et dort normalement. Critique bien son état antérieur.

Mais on peut noter depuis les derniers jours du traitement des signes nets de la série extra-pyramidale. Facies figé, amimique, huileux. Sialorrhée importante. Absence de tremblement, mais hypertonie plastique très marquée avec roue dentée typique bilatérale. Ralentissement moteur important, perte des mouvements automatiques et associés. Réflexes tendineux normaux, pas de signe de Babinski.

Le tracé E.E.G. est plat, avec un rythme de fond morcelé à 14 c/s. Il est identique à celui pratiqué avant le début du traitement (Docteur FRAILLON).

Malgré le syndrome moteur extra-pyramidal qui entrave considérablement toute reprise d'activité, la malade quitte le service environ deux semaines après la fin de son traitement.

Elle nous revient sept jours plus tard. Perplexe, anxieuse, insomniaque, en état de semi-mutisme. Syndrome strié paraissant encore aggravé. La malade reçoit quelques hypnotiques et 16 injections I.M. de Bécilan (vitamine B₆-pyridoxine) 50 mg par jour.

L'état mental s'améliore très progressivement. Par contre, les manifestations extra-pyramidales ne commenceront à régresser de façon nette que trente jours environ après la dernière prise de lévomépromazine.

La malade sort au bout d'un mois, ne présentant plus què des signes frustes de la série striée.

Nouvelle rechute quelques jours après. Traitée alors par électrochocs.

Chez cette malade, il faut noter :

- 1° l'apparition des troubles moteurs après dix-huit à vingt jours de traitement, au cours desquels la malade avait reçu environ 7 à 8 g de lévomépromazine ;
- 2° la disparition très lente et très progressive du syndrome extra-pyramidal, malgré la suppression complète du médicament dès l'apparition des premiers signes de complication.

Chez deux autres malades, qui présentaient : l'une, un état d'excitation maniaque typique, l'autre des troubles du caractère et de l'humeur sur fond d'arriération mentale, la lévomépromazine a fait apparaître un syndrome pseudo-parkinsonien plus fruste et plus transitoire.

Précisons dès maintenant que cette complication nous est apparue assez rare (3 cas pour 97 malades traitées), contrairement à ce que l'on observe avec la chlorpromazine.

Ainsi, STECK, pour 477 malades traitées par la chlorpromazine, notait cette complication dans 43,7 % des cas. DESHAIES donne le chiffre de 50 %, FREYHAN 9,3 % seulement.

* *

Pour la lévomépromazine, J. SIGWALD et ses collaborateurs, qui ont traité 41 malades atteints d'affections psychiatriques, ne signalent aucune complication de ce type. DESCHAMPS et MADRE, qui ont utilisé

des doses relativement élevées pendant plusieurs mois chez des déments précoces, notent que le 7044 R.P. a été très bien toléré et n'a donné lieu à aucune complication. Pour LAMBERT et coll., cet accident est beaucoup moins fréquent qu'avec la chlorpromazine et n'apparaît que pour des doses égales ou supérieures à 400 mg prolongées pendant un mois.

Notre expérience de la lévomépromazine qui porte sur 97 cas nous a permis de constater, chez 3 malades seulement, l'apparition d'un syndrome extra-pyramidal net.

L'importance des doses administrées (250 à 350 mg par jour) est vraisemblablement un facteur important dans le déterminisme de ces accidents. Il est à noter cependant que de nombreuses autres malades, recevant des doses de 7044 R.P. égales ou plus élevées, n'ont pas présenté de signes extra-pyramidaux.

Par ailleurs, les complications neuro-motrices sont apparues assez rapidement, de vingt à quarante jours, après le début du traitement pour nos 3 malades ayant présenté cet accident. Or, la plupart des auteurs ayant étudié ce problème, en ce qui concerne la chlorpromazine, soulignent que l'un des éléments les plus importants est la durée du traitement. Ce fait ne s'est pas vérifié pour la lévomépromazine, du moins chez les malades que nous avons observées, un certain nombre d'entre elles prenant 100 à 150 mg par jour depuis de longs mois sans le moindre incident.

Enfin, ces troubles neuro-moteurs, graves par les difficultés qu'ils entraînent, tant sur le plan psychothérapique que sur celui de la réadaptation et de la reprise d'activité, ont toujours régressé, en quelques semaines, après la suppression totale du médicament.

Il ne semble exister aucun moyen de les prévenir et de les éviter. Lorsque nous sommes amenés à donner des doses fortes, en cas de grande agitation maniaque par exemple, nous nous efforçons de diminuer les doses très rapidement dès que le calme est revenu. Il nous paraît préférable, si une amélioration satisfaisante n'est pas obtenue au bout de vingt à vingt-cinq jours, de pratiquer quelques électrochocs plutôt que de maintenir des doses élevées pendant quelques semaines supplémentaires, les risques de complications extra-pyramidales augmentant alors considérablement.

2° *Les thrombo-phlébites des membres inférieurs :*

A notre connaissance, ce genre d'accidents, jusqu'à ce jour, n'a pas été signalé au cours des traitements par la lévomépromazine.

En ce qui concerne la chlorpromazine, le nombre de cas de thrombo-phlébites des membres inférieurs imputables au médicament

semble extrêmement faible eu égard au nombre considérable de malades ayant bénéficié de ce neuroleptique. Cependant, certains auteurs, en particulier en France, ont attiré l'attention sur cette complication.

H. MAURICE (*Colloque International sur la Chlorpromazine*) rapporte 5 cas de phlébites sur 180 cures, soit 2,77 %. Cet auteur souligne l'atteinte constante des veines profondes, l'apparition précoce dans 3 cas (du huitième au onzième jour de la cure neuroleptique), la tendance emboligène de ces phlébites (2 cas sur 5), l'absence des signes cliniques d'alarme. Enfin, il insiste sur l'extrême gravité de ces thrombo-phlébites (3 décès pour 5 cas observés).

L. REVOL et coll. ont observé 4 cas dans les mêmes conditions et L. GAYRAL, en un an, a constaté 3 cas de phlébites au cours de cures neuroleptiques d'hibernation à base de chlorpromazine.

Il est à noter, comme le fait remarquer L. GAYRAL, que la plupart de ces complications phlébitiques sont apparues chez des malades recevant des associations médicamenteuses, et non de la chlorpromazine seule, ce qui rend difficile l'interprétation des faits. Cependant, le même auteur publie 8 cas d'infarctus viscéraux et de phlébites survenues au cours de traitements par la seule chlorpromazine, et souligne que ce genre d'accident n'est pas rarissime.

Pour notre part, au cours d'une année d'utilisation de la lévomépromazine, nous avons observé 2 cas de phlébites des membres inférieurs (soit moins de 2 %).

Voici les observations résumées de nos 2 malades, ayant présenté cette complication.

G... Gabrielle, soixante-trois ans.

Etat dépressif léger avec troubles cénesthésiques divers. Notion ancienne de « crises convulsives » et de « comas » mal précisés.

Paroxysmes anxieux avec « impression de rapetissement de tout son être » et phénomènes végétatifs (un certificat de la S.S. établi en janvier 1949 atteste un déséquilibre vago-sympathique important).

Le mari affirme avoir constaté une seule fois une crise d'épilepsie généralisée.

Le tracé E.E.G. (Docteur FRAILLON), pratiqué à l'entrée, présente « de rares décharges de type paroxystique au niveau de la région occipitale droite ».

Six jours après, nouvel examen E.E.G. : « Aspect irritatif diffus. Les accidents occipitaux droits, précédemment notés, ne se manifestent plus. L'ensemble des tracés permet de suspecter la nature comitiale de certains troubles et une incidence organique. »

La malade, un peu anxieuse, inquiète, insomniaque, manifestant quelques idées de suicide, prend 4 comprimés de lévomépromazine, soit 100 mg par jour.

Le onzième ou douzième jour du traitement, thrombo-phlébite typique du membre inférieur gauche. Le taux de prothrombine est à 105 %. Test de tolérance à l'héparine : normal ; malade 12/témoin 12. Le temps de coagulation est de vingt-deux minutes. Le traitement anticoagulant est mis en œuvre aussitôt, le taux de prothrombine descendant en quelques jours à 30-35 %.

Guérison rapide de la phlébite, sans complications ni séquelles.

Notons que cette malade avait présenté une phlébite il y a une dizaine d'années après appendicectomie.

M... Lucie, soixante-quinze ans.

Etat de dépression mélancolique.

Reçoit à son entrée 150 mg de lévomépromazine par jour, puis 125 mg à partir du septième jour et 100 mg au onzième jour. On associe des électrochocs sous curare les troisième, sixième et dixième jours.

Le treizième jour du traitement, température à 38°5, pouls 125. Mollet gauche douloureux. Cheville œdématiée. Taux de prothrombine 105 %. Test à l'héparine : normal.

Guérison rapide en une dizaine de jours.

On a pu sous protection d'héparine continuer le 7044 R.P. à la dose de 75 mg et reprendre les électrochocs après retour à la normale de la température.

La malade, à notre connaissance, n'avait jamais présenté de phlébite antérieurement.

Ces thrombo-phlébites que nous avons vu survenir respectivement au onzième et au treizième jour du traitement neuroleptique, semblent pouvoir être imputées avec certitude au médicament. Notre malade de soixante-quinze ans avait cependant reçu 3 électrochocs sous nelsonal et curare avant l'apparition des premiers signes de phlébite. et l'on sait que des accidents analogues ont été signalés parfois après électrochoc.

Par ailleurs, il est impossible d'attribuer à un facteur mécanique — décubitus prolongé, d'où stase veineuse — la survenue de ces accidents phlébitiques, nos 2 malades, qui recevaient des doses faibles de lévomépromazine, n'étant restées alitées que les deux ou trois premiers jours du traitement.

La possibilité de modifications de la crase sanguine par les neuroleptiques a été étudiée par J. DELAY, P. DENIKER, Y. TARDIEU et J.-J. POCIDALO en ce qui concerne la chlorpromazine. Chez l'animal, la chlorpromazine est hypo-coagulante aux fortes doses. Chez l'homme, pour des doses de l'ordre de 200 mg par jour, les modifications de la coagulation sanguine sont minimales. Les auteurs concluent que la chlorpromazine semble avoir peu d'action sur la coagulation sanguine.

J. GONCALVES LEITAO, d'autre part, trouve chez 20 malades recevant de la chlorpromazine, une « légère tendance à l'hypo-coagulabilité ». Il est donc difficile d'invoquer une modification de la coagulabilité sanguine dans la genèse des accidents phlébitiques parfois observés.

H. MAURICE, qui s'est attaché à préciser la pathogénie de ces phlébites, fait intervenir la théorie neuro-veineuse, celle-ci étant illustrée, d'après cet auteur, de façon particulièrement démonstrative par les complications phlébitiques des traitements neuroleptiques.

Deux facteurs interviennent : d'une part l'agression, d'autre part la réaction veineuse qui se trouve sous la dépendance du système neuro-végétatif. Ainsi, selon H. MAURICE, on peut admettre facilement que certains sujets, au système neuro-végétatif particulièrement fragile, « ce qui constitue une cause favorisant d'altération réactionnelle veineuse », présentent une thrombose lors de l'institution d'un traitement neuroleptique, qui agit alors comme une agression.

Nos 2 observations semblent bien confirmer cette manière de voir. La plus démonstrative, à cet égard, étant celle de la malade de soixante-trois ans, au déséquilibre neuro-végétatif ancien, ayant présenté une phlébite dès le dixième ou onzième jour du traitement par la lévomépromazine.

En résumé, on peut observer au cours des traitements par la lévomépromazine un certain nombre d'incidents. Au début du traitement, la somnolence et les tendances lipothymiques sont assez fréquentes lorsque certaines précautions n'ont pas été respectées (alitement, contrôles répétés de la T.A.). Par contre, l'utilisation prolongée de ce médicament nous a semblé ne donner lieu que rarement à des complications sérieuses.

CHAPITRE IV

DONNÉES ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIQUES

Trente-quatre malades ont été examinées du point de vue E.E.G. Vingt-trois seulement ont pu être retenues pour des comparaisons précises de leurs tracés (pour les autres : insuffisance de la régularité chronologique des contrôles ou du nombre de ceux-ci, traitements antérieurs au 7044 trop récents — E.C. ou 4560 — ou concomitants — électroplexies).

Dans l'examen des tracés, nos principaux critères de comparaison, en dehors de l'appréciation de perturbations importantes antérieures au traitement et rarement rencontrées, ont été :

- les caractères « dynamiques » de l'alpha : fréquence, densité ;
- la répartition dans le temps et dans l'espace de l'activité de base ;
- la réactivité de ce rythme aux stimuli psycho-sensoriels et à la S.L.I.

Parfois donc, les différences au cours du traitement entre les tracés d'un même sujet ont été nuancées, mais c'est le sens de l'évolution que nous nous sommes appliqués à saisir plutôt que de grosses variations peu attendues étant donné la technique et l'administration orale du 7044.

Dans les tracés effectués dans les dix premiers jours de l'introduction du traitement, dans les cas où la malade accusait une somnolence plus ou moins marquée, même discrète, l'E.E.G. a rendu compte de ce niveau (labilité, diffusion, fréquences lentes, réaction d'arrêt émoussée, réaction d'éveil).

Dans la plupart des états d'excitation, une progression du tracé comparativement au contrôle avant traitement a été constatée ensuite, portant sur des modifications plus franches aux stimuli, sur la richesse du rythme alpha, sur une répartition spatiale plus nuancée.

Les tracés primitivement altérés subissent, de la manière la plus évidente, une amélioration et ces modifications.

Pour ceux qui demeuraient au départ dans le cadre de la normale, on note une tendance discrète mais constante à l'augmentation de leur plasticité dans un sens favorable.

Onze sujets de cette catégorie de malades ont été contrôlés et groupés.

Pour deux tracés plats :

- l'un est resté identique à lui-même (il s'agit, du point de vue clinique, d'un échec);
- l'autre s'est activé dans le sens d'une amélioration (la malade est sortie peu après la fin du traitement).

Cinq tracés, plus ou moins perturbés avant 7044, se sont améliorés, comme nous l'avons précédemment évoqué.

Deux enregistrements sub-normaux ont reflété encore une progression.

Pour deux tracés normaux, l'un a évolué d'une manière satisfaisante, mais l'autre a progressivement reflété une certaine labilité (à l'exception de la dernière malade dont l'état clinique avait peu changé, les autres ont représenté des succès thérapeutiques).

En ce qui concerne les troubles du caractère et les états d'agitation psycho-motrice chez les débiles ou des déséquilibrées):

- l'évolution s'est manifestée d'une manière plus complexe que pour les excitations maniaques;
- un caractère de labilité sporadique du tracé (courtes bouffées plus lentes et plus amples) s'est le plus souvent superposé à une amélioration du rythme alpha, cependant présente.

Pour cinq tracés normaux ou sub-normaux :

- deux échecs cliniques, l'un des tracés a développé une tendance paroxystique (?), l'autre a présenté une moins bonne organisation ;
- trois succès, l'amélioration de l'alpha mais la concrétisation d'une certaine labilité ont été constatées.

Un tracé plat s'est activé.

Un tracé légèrement perturbé est demeuré tel avec une régression des fréquences rapides (de plus de 15 c/s).

Trois syndromes dépressifs seulement furent examinés du point de vue E.E.G. Il n'a pas été possible de saisir une évolution du tracé digne d'être rapportée (il s'est trouvé que les modifications cliniques étaient assez nuancées).

Chez deux malades présentant un syndrome schizophrénique, un tracé montrant des anomalies mineures ne s'est pas modifié, un tracé normal s'est légèrement détérioré.

Ce fut donc dans les états d'excitation que l'examen E.E.G. s'est montré le plus éloquent. Son évolution a suivi l'état clinique et l'on peut penser qu'il ne fournit pas autre chose qu'un aspect supplémentaire de cet état. (Le parallélisme entre les deux séries de faits a été assez étroit dans le cadre de cette exploration un peu trop réduite statistiquement.)

Il nous semble que les tracés se sont améliorés dans ces cas suivant les critères généralement admis pour juger de la qualité du niveau fonctionnel propre à une meilleure intégration psycho-sensorielle. Cette amélioration fut liée à l'établissement d'un contact plus satisfaisant avec la malade.

MÉCANISME D'ACTION

Notre propos n'est pas d'avancer une interprétation du mode d'action de la lévomépromazine. Mais, la lévomépromazine pouvant être sur bien des points rapprochée de la chlorpromazine — constitutions chimiques voisines, propriétés pharmacodynamiques analogues, indications thérapeutiques semblables à quelques nuances près — nous voudrions rappeler brièvement les travaux physiologiques importants de ces dernières années, concernant le mécanisme d'action de la chlorpromazine.

Ce médicament, découvert en 1950 et commercialisé peu après, a tout d'abord été proposé comme un « neuroplégique ». Il ne s'agissait alors que d'une hypothèse ne préjugant pas de son mode d'action véritable. La « neuroplégie » a été définie par DUREL comme une « inhibition végétative multi-focale », par LABORIT comme une « inhibition du système neuro-végétatif à tous ses étages ». On sait l'application que fit LABORIT de la chlorpromazine au traitement du choc chirurgical. La chlorpromazine, selon l'opinion de cet auteur, permettait une « déconnection » neuro-végétative et un blocage des réactions organiques aux agressions — réactions défectueuses, « dysharmoniques » — par diminution du métabolisme basal et de la consommation d'oxygène. L'association d'une réfrigération à la neuroplégie — constituant alors une « hibernation » — réduisait encore le métabolisme basal et la consommation d'oxygène.

De nombreuses objections ont été formulées à l'encontre de cette théorie par différents auteurs. Tout d'abord la chlorpromazine seule ne réalise ni une réduction du métabolisme de base, ni une diminution de la consommation d'oxygène, ainsi que l'ont démontré les travaux de CAMPAN et RISER d'une part, de CHEYMOL et LEVASSORT d'autre part. •

En outre, le terme de « neuroplégie » utilisé pour qualifier la chlorpromazine se révèle impropre si l'on entend ainsi la propriété pour cette substance d'interrompre la transmission « de l'influx nerveux au

niveau des synapses ganglionnaires du système nerveux organo-végétatif ». La chlorpromazine permet seulement, en application locale, de bloquer le fonctionnement d'un conducteur nerveux, d'un relais ganglionnaire ou d'un plexus (expériences de S. COURVOISIER, de MALMEJAC et coll.). Il ne s'agit donc pas d'une action neuroplégique, mais seulement d'une action locale anesthésique, établie expérimentalement avant les premières applications thérapeutiques.

En février 1954, H. TERZIAN, après étude électroencéphalographique d'un certain nombre de malades recevant de la chlorpromazine, et à la lumière des travaux neurophysiologiques modernes de MAGOUN et MORUZZI, considère que « les effets du 4560 R.P. représentent les manifestations dans les domaines sensoriel et végétatif en particulier d'une dépression pharmacologique de la substance réticulée ». Cet auteur a constaté en effet, du point de vue électroencéphalographique, « que le sommeil provoqué par le 4560 R.P. est absolument superposable et identifiable au sommeil physiologique, dans toutes ses phases d'approfondissement », à cette différence près que « les sujets qui dorment de jour sous l'action du 4560 R.P. se réveillent facilement et répondent correctement aux questions posées ».

Des constatations cliniques faites antérieurement et de ses expériences personnelles, l'auteur conclut à une « inhibition par le 4560 R.P. du système réticulé activateur ascendant de MAGOUN et MORUZZI », l'action du médicament s'exerçant principalement « sur la partie afférente ascendante de ce système alors que la partie efférente, en particulier la partie motrice, n'est que légèrement intéressée ». En conclusion de son étude, H. TERZIAN propose une hypothèse visant à expliquer l'action potentialisatrice de la chlorpromazine vis-à-vis des barbituriques.

A peu près à la même époque, les neurophysiologistes français HIÉBEL, BONVALLET et DELL proposaient une interprétation différente du mode d'action de la chlorpromazine au niveau du système nerveux central. Expérimentant sur le chat et le chien et utilisant les techniques électrophysiologiques modernes, ces auteurs aboutissent aux conclusions suivantes, rappelées très succinctement :

1° « La chlorpromazine déprime les réponses de la substance réticulée aux incitations sensorielles et nociceptives. »

2° L'action pharmacodynamique essentielle de la chlorpromazine est une action « adrénolytique ».

Pour ces auteurs, l'adrénaline active le système réticulé activateur ascendant. La chlorpromazine supprime cet effet activateur central de l'adrénaline. D'autre part, elle « freine considérablement les réponses circulatoires périphériques à l'adrénaline ».

3° Elle favorise l'action inhibitrice de certaines afférences — afférences sino-carotidiennes notamment — sur les formations centrales.

Ainsi, pour HIÉBEL, BONVALLET et DELL, peut-on expliquer par ces « trois mécanismes distincts et synergiques » l'action dépressive de la chlorpromazine sur la substance réticulée, celle-ci jouant un rôle essentiel dans le maintien de l'état vigile, le niveau d'activité motrice, la thermogenèse, le tonus sympathique ainsi que dans les réactions aux agressions de l'hypophyse antérieure.

Ph. DECOURT, après des travaux expérimentaux de pharmacodynamie comparée, a insisté sur l'action « narcobiotique » de la chlorpromazine. Celle-ci serait capable d'inhiber universellement l'activité cellulaire, qu'il s'agisse d'éléments cellulaires animaux ou végétaux. Cette action narcobiotique ne s'exerce pas également sur tous les éléments cellulaires ; elle porte de façon beaucoup plus marquée « sur les systèmes de neurones fonctionnellement disposés en réseaux ». En outre, au niveau des formations réticulées sur lesquelles porte principalement son action narcobiotique, la chlorpromazine exerce simultanément des effets stimulants et dépresseurs, de telle sorte que « l'équilibre global du tonus encéphalique est relativement peu modifié ». Son action thérapeutique serait la conséquence « d'une diminution des déséquilibres pouvant exister entre les activités des systèmes facilitateurs et inhibiteurs antagonistes », d'où le qualificatif « orthothymique » proposé pour désigner cet action. Enfin, pour Ph. DECOURT, la plupart des dérivés de la phénothiazine possèderaient également un pouvoir narcobiotique et reconnaîtraient un mode d'action tout à fait analogue.

La notion d'une action de la chlorpromazine au niveau de la région réticulo-diencephalique est maintenant bien établie et admise par tous les auteurs. Le mécanisme de cette action est différemment interprété : narcobiose de Ph. DECOURT, action adrénolytique de BONVALLET et DELL, action neuro-humorale soulignée par LABORIT dans ses récentes recherches, mais, comme l'affirme Monsieur le Professeur DELAY au cours de l'allocution prononcée à l'issue du *Colloque International sur la Chlorpromazine*, il est incontestable que ces médicaments neuroleptiques ont essentiellement une action nerveuse... portant électivement sur la région réticulo-diencephalique.

Il ne paraît pas douteux que la lévomépromazine puisse être comparée, quant à son mode d'action, à sa devancière la chlorpromazine. Expérimentalement, la puissance de son action centrale apparaît supérieure à celle du 4560 R.P. Son emploi en thérapeutique, avec des indications très voisines de celles de la chlorpromazine, permet de constater qu'elle possède bien les caractéristiques des « neurolep-

tiques » telles que les ont définies J. DELAY et P. DENIKER : sédation sans narcose, action sur les psychoses aiguës et chroniques, action sous-corticale prédominante, provocation d'importantes manifestations neuro-végétatives et motrices extra-pyramidales (ces dernières beaucoup plus rarement que la chlorpromazine).

Il reste à préciser, par des études expérimentales et des investigations minutieuses, l'existence possible de certaines particularités pharmacodynamiques propres à la lévomépromazine. Cependant, elle apparaît dès maintenant douée d'un pouvoir neuroleptique intense, et, est appelée à prendre une place de choix dans la gamme de plus en plus étendue des dérivés de la phénothiazine utilisés en clinique psychiatrique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La lévomépromazine, ou 7044 R.P., est un nouveau dérivé de la phénothiazine possédant des propriétés thérapeutiques particulièrement intéressantes.

Expérimentalement, la lévomépromazine se révèle douée des multiples actions pharmacodynamiques de la chlorpromazine, auxquelles elle joint des propriétés antihistaminiques très remarquables. La puissance de son action centrale apparaît bien supérieure à celle de la chlorpromazine, pour une toxicité sensiblement identique.

L'application thérapeutique a été faite chez 97 malades femmes, atteintes d'affections psychiatriques diverses, âgées de quinze à quatre-vingt-un ans, toutes traitées en milieu hospitalier. Les résultats sont généralement meilleurs que ceux obtenus avec la chlorpromazine. La lévomépromazine peut, pour un effet thérapeutique parfois supérieur, être utilisée à des doses plus faibles.

Ce neuroleptique a une efficacité remarquable dans les états d'excitation maniaque et dans les états d'agitations diverses : agitation au cours des psychoses aiguës confusionnelles ou délirantes, réactions agressives et impulsivité des schizophrènes, troubles de l'humeur des oligophrènes, turbulence des déments séniles ou artériopathiques.

Il possède, d'autre part, une action particulièrement marquée sur l'anxiété à tous ses degrés, de quelque nature qu'elle soit. Cette action est tout à fait remarquable au cours des syndromes mélancoliques. La sismothérapie, lorsqu'elle n'a pas de contre-indications, reste la thérapeutique de choix de ces états, mais l'association de lévomépromazine est toujours intéressante.

Dans les dépressions d'origine névrotique, la lévomépromazine entraîne une sédation bénéfique, mais ne modifie évidemment pas de façon appréciable la structure névrosique.

Dans les cas de schizophrénie, la lévomépromazine permet presque constamment une atténuation de certains symptômes : agitation, agressivité, impulsions. Chez quelques malades qui présentent des formes

hébéphréno-catatoniques graves, elle a entraîné une amélioration que n'avaient permis ni la chlorpromazine ni la réserpine, avec parfois une action en profondeur amenant la disparition de symptômes psychotiques tels que barrages, autisme, anesthésie affective, inactivité. Cette action, en facilitant les relations psychothérapeutiques, permet — et ce n'est pas son moindre intérêt — de faire participer ces malades aux activités de groupe (danse, chants, ateliers, sports, etc.) pour lesquelles elles se montrent plus disponibles.

Enfin, les troubles de l'humeur et du caractère des oligophrènes et l'agitation ou la turbulence des démentes séniles sont diversement influencés, l'intérêt de la lévomépromazine dans ces cas étant de pouvoir être administrée à doses faibles avec un effet symptomatique satisfaisant.

L'utilisation de ce neuroleptique ne va pas sans quelques incidents dont il convient de ne pas exagérer l'importance. Au début du traitement, la somnolence et les tendances lipothymiques sont fréquentes lorsque l'on donne des doses élevées. Par contre, les troubles neuro-moteurs nous ont semblé beaucoup plus rares et moins importants qu'au cours des traitements par la chlorpromazine.

Par l'ensemble de ses propriétés thérapeutiques, sa maniabilité et sa faible toxicité, la lévomépromazine semble devoir prendre, pour le traitement des diverses affections psychiatriques, une place de premier plan dans la gamme des neuroleptiques dérivés de la phénothiazine.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DELAY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ANGLADE (L.), FRAILLON (J.), MAUNOURY (P.) et MERCERON (M.). — « L'action du 7044 R.P. dans les états d'excitation. » *Communication au LV^e Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française*, septembre 1957.
- BARUK (H.), LAUNAY (J.) et BERGES (J.). — a) « Sur une série de résultats thérapeutiques spectaculaires par la chlorpromazine dans des psychoses graves suivant une posologie particulière sans association médicamenteuse. » *Ann. Méd.-Psych.*, mars 1955, T. I, n° 3, pp. 442-446.
b) « La thérapeutique par la chlorpromazine. » *Ann. Méd.-Psych.*, mai 1955, T. I, n° 5, pp. 705-772.
- BERGOUIGNAN (M.). — « Peut-on proposer une interprétation univoque des effets thérapeutiques de la chlorpromazine en psychiatrie. » *Ann. Méd.-Psych.*, mars 1956, T. I, n° 3, pp. 409-413.
- BONNET (H.). — « Action des neuroleptiques sur les crises et les troubles mentaux de certains épileptiques. » *Ann. Méd.-Psych.*, juillet 1956, T. II, n° 2, pp. 193-226.
- DECOURT (Ph.). — « Mécanisme d'action de la thérapeutique narcobiotique en général, et de la chlorpromazine en particulier, en psychiatrie. » *Colloque International*, Paris, octobre 1955.
- DELAY (J.), DENIKER (P.), BOURGUIGNON (A.), LEMPÉRIÈRE (T.). — « Complications d'allure extra-pyramidale au cours des traitements par la chlorpromazine et la réserpine. Etudes cliniques et électromyographiques. » *Colloque International*, Paris, octobre 1955.
- DELAY (J.), DENIKER (P.), TARDIEU et POCIDALO (J.-J.). — « Etudes de la coagulation chez 34 malades traités par chlorpromazine. » *Colloque International*, Paris, octobre 1955.
- DELAY et coll. — « A propos d'un cas de complications neurologiques du traitement par la chlorpromazine. Considérations cliniques et pathogéniques. » *Ann. Méd.-Psych.*, décembre 1955, T. II, n° 5, p. 897.
- DELAY (J.), DENIKER (P.) et ROBERT (R.). — « Quatre années d'expérience de la chlorpromazine dans le traitement des psychoses. » *La Presse Médicale*, 17 mars 1956, pp. 493-496.

- DELAY et coll. — « Nouveaux types d'accidents nerveux dus à un nouveau neuroleptique, la prochlorpérazine. » *Ann. Méd.-Psych.*, mars 1957, T. I, n° 3, p. 510.
- « Similitudes des accidents nerveux de la prochlorpérazine avec certains troubles post-encéphaliques. » *Ann. Méd.-Psych.*, mars 1957, T. I, n° 3, p. 506.
- DESCHAMPS (A.) et MADRE (J.). — « Traitements en psychiatrie par un nouveau neuroleptique (7044 R.P.). Quelques résultats. » *La Presse Médicale*, 8 juin 1957, pp. 1071-1074.
- « Résultats d'un nouveau neuroleptique (lévomépromazine : 7044 R.P.) dans des cas de démences précoces graves. » *La Presse Médicale*, 5 février 1958, pp. 196-199.
- DESHAIES (G.), RICARDEAU (N.), DECHOSAL (F.). — « Chlorpromazine et réserpine en psychiatrie. » *Ann. Méd.-Psych.*, mars 1957, T. I, n° 3, pp. 417-476.
- FAURE (H.), FAURE (M.-L.), FOURNIER (M.), EPPE (J.-P.). — « Sur quelques essais d'application du 7044 R.P. dans un pavillon d'enfants déficients. » *Ann. Méd.-Psych.*, octobre 1957, T. II, n° 3, pp. 500-506.
- GAYRAL (L.). — « Nouvelles chimiothérapies en psychiatrie. » *Rapport de thérapeutique présenté au Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française*, LV^e Session, Lyon, septembre 1957, Masson et Cie édit.
- HIÉBEL (G.), BONVALLET (M.), DELL (P.). — « Action de la chlorpromazine au niveau du système nerveux central. » *La Semaine des Hôpitaux*, 6 juin 1954, n° 37, pp. 2346-2353.
- LABORIT et coll. — « Équilibre thermo-cationique et action des neuroplégiques sur l'excitabilité neuro-musculaire. » *Encéphale*, 1955, n° 4, p. 1166.
- LABORIT (H.), COIRAULT (R.), HAINAUT (J.), WEBER (B.). — « Action des neuroplégiques sur l'excitabilité neuro-musculaire, les mouvements ioniques transmembranaires, l'équilibre thermo-cationique. Conséquences physiologiques et thérapeutiques. » *Colloque International*, Paris, 1955.
- LAFON, DUC, MINVIELLES, VIDAL. — « L'utilisation de la chlorpromazine chez les épileptiques internés. » *Montpellier Médical*, 1953, n° 144, pp. 111-114.
- LAMBERT (P.A.), BEAUJARD (M.), ACHAINTE (A.), BROUSSOLLE (P.), PERRIN (J.), BERTHIER (C.), BALVET (P.), REVOL (L.) et REQUIET (A.). — « Essais thérapeutiques d'un nouveau dérivé de la phénothiazine, la lévomépromazine ou 7044 R.P. » *Ann. Méd.-Psych.*, juillet 1957, T. II, n° 2, pp. 291-296.
- LE GUILLANT et coll. — « Le syndrome neuroleptique, étude clinique et psycho-technique. » *Ann. Méd.-Psych.*, février 1957, T. I, n° 2, pp. 316-326.
- LEITAO (J. Concalves). — « Sur les inconvénients de la chlorpromazinothérapie. » *Colloque International*, Paris, octobre 1955.
- LETAILLEUR (M.), MORIN (J.), DEMAY (J.). — « Syndromes d'allure extra-pyramidale, crises oculogyres et chlorpromazine. » *Ann. Méd.-Psych.*, avril 1955, T. I, n° 4, pp. 639-645.

- MAURICE (H.). — « Des complications phlébitiques au cours des traitements par les neuroleptiques. » *Colloque International*, Paris, octobre 1955.
- MONTASSUT (M.), CHERTOK (L.), LEROY (C.). — « Crise comitiale et altérations E.E.G. au cours d'un traitement par la chlorpromazine. » *Ann. Méd.-Psych.*, mai 1955, T. I, n° 5, pp. 804-807.
- PERRAULT (M.) et GAUTIER (J.-C.). — « Effets endocriniens des tranquillisateurs. » *La Semaine Médicale*, 22 novembre 1957, pp. 1626-1632.
- REVOL et coll. — « La thérapeutique par la chlorpromazine. » 1 vol., 150 p., Masson édit., Paris, 1956.
- ROBERT (R.). — « La pratique de la cure neuroleptique par la chlorpromazine. » *Thèse Méd.*, Paris, 1956.
- SIGWALD (J.), HENNE (M.), BOUTTIER (D.), RAYMONDEAUD (Cl.) et QUETIN (Mlle A.) — « Activité d'une nouvelle phénothiazine en psychiatrie et en neurologie. » *La Presse Médicale*, 1^{er} décembre 1956, pp. 2011-2014.
- SINGER (L.) et GEISSMANN (P.). — « Durée moyenne d'hospitalisation des malades traités sans sismothérapie, par électrochocs, par électrochocs combinés à la chlorpromazine. » *Réunion Psychiatrique*, Strasbourg-Nancy, 26 novembre 1955.
- STECK (H.). — a) « Le syndrome extra-pyramidal et diencephalique au cours des traitements à la chlorpromazine et à la réserpine. » *Ann. Méd.-Psych.*, décembre 1954, T. II, n° 5, pp. 737-743.
b) « Le syndrome extra-pyramidal dans les cures de chlorpromazine et de réserpine. Sa symptomatologie clinique et son rôle thérapeutique. » *Colloque International*, Paris, octobre 1955.
- TERZIAN (H.). — « Etude électroencéphalographique de l'action centrale de la chlorpromazine. » *La Semaine des Hôpitaux*, 22 février 1954, n° 14, pp. 838-841.

